

**Spätergebnisse nach operativer Therapie
von malignen Tumoren von Ösophagus, Magen, Leber,
Gallenwegen und des Pankreas**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von

Denis Wiesemann

Geboren am 30.04.1984

in Hildburghausen

Gutachter

1. PD Dr. med. Annelore Altendorf-Hofmann, Universitätsklinikum Jena
2. Prof. Dr. med. Orlando Guntinas-Lichius, Universitätsklinikum Jena,
Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
3. PD Dr. med. Torsten Überrück, St. Agnes-Hospital Bocholt,
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie

Tag der öffentlichen Verteidigung: 06.09.2011

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| 1. Zusammenfassung | 6 |
| 2. Einleitung | 8 |
| 3. Ziele der Arbeit | 10 |
| 4. Methodik | 11 |
| 4.1. Patienten | 11 |
| 4.2. Untersuchungsmaterial und -methoden | 12 |
| 5. Ergebnisse | 14 |
| 5.1. Ösophagus | 15 |
| 5.1.1. Tumorphistologie der Patienten | 15 |
| 5.1.2. Alter und Geschlecht | 16 |
| 5.1.3. M-Kategorie | 17 |
| 5.1.4. Therapie | 17 |
| 5.2. Magen | 18 |
| 5.2.1. Tumorphistologie der Patienten | 18 |
| 5.2.2. Alter und Geschlecht | 19 |
| 5.2.3. M-Kategorie | 20 |
| 5.2.4. Therapie | 20 |
| 5.3. Leber | 21 |
| 5.3.1. Tumorphistologie der Patienten | 21 |
| 5.3.2. Alter und Geschlecht | 22 |
| 5.3.3. M-Kategorie | 23 |
| 5.3.4. Therapie | 23 |
| 5.4. Gallenblase/Gallenwege | 24 |
| 5.4.1. Tumorphistologie der Patienten | 24 |

| | |
|---|----|
| 5.4.2. Alter und Geschlecht | 25 |
| 5.4.3. M-Kategorie | 26 |
| 5.4.4. Therapie | 26 |
| 5.5. Pankreas | 27 |
| 5.5.1. Tumorhistologie der Patienten | 27 |
| 5.5.2. Alter und Geschlecht | 28 |
| 5.5.3. M-Kategorie | 29 |
| 5.5.4. Therapie | 29 |
| 5.6. Fernmetastasen bei Erstdiagnose | 30 |
| 5.7. Zweitereignisse der Langzeitüberleber | 30 |
| 5.7.1. Ösophagus | 31 |
| 5.7.2. Magen | 32 |
| 5.7.2.1. Einzelfallanalyse bei ausgewählten Patienten | 33 |
| 5.7.3. Leber | 34 |
| 5.7.4. Gallenblase/Gallenwege | 35 |
| 5.7.5. Pankreas | 36 |
| 6. Diskussion | 38 |
| 6.1. Ösophagus | 38 |
| 6.2. Magen | 40 |
| 6.3. Leber | 41 |
| 6.4. Gallenblase/Gallenwege | 44 |
| 6.5. Pankreas | 45 |
| 6.6. Zweitereignisse der Langzeitüberleber | 48 |
| 6.6.1. Ösophagus | 49 |
| 6.6.2. Magen | 50 |
| 6.6.3. Leber | 51 |
| 6.6.4. Gallenblase/Gallenwege | 52 |

| | |
|--------------------------------------|----|
| 6.6.5. Pankreas | 53 |
| 7. Schlussfolgerung | 54 |
| 8. Literatur- und Quellenverzeichnis | 56 |
| 9. Anhang | 61 |
| 9.1. Brief an den Hausarzt | 61 |
| 9.2. Curriculum vitae | 64 |
| 9.3. Danksagung | 65 |
| 9.4. Ehrenwörtliche Erklärung | 66 |

1. Zusammenfassung

Derzeit enden viele Nachsorgeprogramme für gastrointestinale und hepatopankreatische Krebserkrankungen 5 Jahre postoperativ. In der Literatur finden sich nur wenige Arbeiten zum Spätverlauf (mehr als 5 Jahre nach Primärtherapie). Strukturierte Tumornachsorge hat zum einen das Ziel asymptotische Rezidive zu finden, um sie erneut einer kurativen Therapie zuzuführen. Zum anderen wird der Verlauf von Tumorerkrankungen untersucht, um spätere Patienten, hinsichtlich Diagnose und Therapie, besser versorgen zu können.

Gegenstand der Arbeit war es zu untersuchen, ob eine systematische Tumornachsorge jenseits des 5. postoperativen Jahres für Krebserkrankungen des oberen Gastrointestinaltraktes indiziert ist.

Untersucht wurden die postoperativen Verläufe von Patienten, die sich zwischen dem 01.01.1995 und dem 31.12.2001 mit einer Krebserkrankung von Ösophagus, Magen, Leber, Gallenwegen oder Pankreas in der Klinik für allgemeine und viszerale Chirurgie des Universitätsklinikums Jena vorstellten. Die Basisdaten wurden dem Tumorrregister der Klinik entnommen. Durch briefliche Kontaktaufnahme mit Hausärzten und Patienten wurden Tumorereignisse, jenseits des 5. postoperativen Jahres bei Langzeitüberlebenden ermittelt. Die Nachbeobachtung verlief bis zum 31.12.2007 oder bis zum Tode des Patienten.

Untersucht wurden 210 Patienten mit Ösophagus-, 551 mit Magen-, 313 mit Leber-, 244 mit Gallenwegs- und 332 mit Pankreastumoren. Von insgesamt 1650 Patienten überlebten 14,2% (235 von 1650) mindestens 5 Jahre. Bei Primärtherapie waren 80,0% (188 von 235) der Langzeitüberlebenden jünger und 20,0% (47 von 235) älter als 70 Jahre. 57,9% (136 von 235) der Langzeitüberlebenden waren Männer, 42,1% (99 von 235) Frauen.

Die 5-Jahres-Überlebensraten bei malignen Ösophagus-, Magen-, Leber-, Gallenwegs- und Pankreastumoren betrugen 9,5%, 25,0%, 14,0%, 4,5% und 4,9%. Prognosefaktoren für verlängertes Überleben waren bei allen Organen R0-Resektion und das Fehlen von Fernmetastasen (M0) bei Erstdiagnose.

Bei Magentumoren hatten Patienten mit Mucosa-Associated-Lymphoid-Tissue-Lymphomen (MALT) und gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) eine bessere

Prognose als Patienten mit Adeno- oder Siegelringzellkarzinomen. Endokrine Tumore des Pankreas führten zu einem verlängerten Überleben gegenüber duktalem Karzinomen. Patienten, die bei Erstdiagnose unter 70 Jahren waren, hatten bei Malignomen des Magens, der Leber und der Gallenwege einen Prognosevorteil. Zusätzlich lebten Frauen mit malignen Lebertumoren länger als Männer.

Insgesamt waren am Ende der Nachbeobachtung 77,4% (182 von 235) der Langzeitüberleber ohne Anhalt auf ein Tumorrezidiv am Leben. 9,4% (22 von 235) der Patienten hatten ein Zweitereignis in den ersten 5 postoperativen Jahren.

Bei 11,1% (26 von 235) der Patienten traten nach 5 Jahren tumorfreien Überlebens Spätrezidive auf. Darunter zehnmal lokoregionäre Spätrezidive, sechsmal späte Fernmetastasen, zehnmal Lokalrezidive mit Fernmetastasen und einmal ein Lokalrezidiv mit unabhängigem Zweittumor. 83,0% der Zweitereignisse traten zwischen dem 6. und dem 10. Jahr nach Erstdiagnose auf, die restlichen jenseits des 10. postoperativen Jahres. 5 Patienten entwickelten mehr als 5 Jahre postoperativ einen unabhängigen Zweittumor.

Tabelle 1: Zweitereignisse > 5 Jahre nach Primärtherapie des malignen Tumors

| Organ | Anzahl | Langzeitüberleber | LR | FM | LR +FM | erneut kurativer Ansatz | Zweittumor |
|------------|--------|-------------------|----|----|--------|-------------------------|------------------------------|
| Ösophagus | 210 | 20 (9,5%) | 2 | 0 | 0 | 1 | einmal malignes Melanom |
| Magen | 551 | 138 (25%) | 5 | 3 | 6 | 4 | einmal Lunge einmal Colon |
| Leber | 313 | 44 (14%) | 2 | 1 | 1 | 2 | einmal malignes Melanom |
| Gallenwege | 244 | 11 (4,5%) | 1 | 2 | 0 | 1 | zweimal Niere |
| Pankreas | 332 | 22 (4,9%) | 0 | 0 | 3 | 1 | Kein Zweittumor |

LR = lokoregionäres Rezidiv, FM = Fernmetastasen

Ein erneut kurativer Therapieansatz war bei jedem 3. Patienten (9 von 26) möglich. Die Absolutzahl von Langzeitüberlebenden ist bei allen untersuchten Tumorentitäten gering. Bei durchschnittlich 11,0% der Langzeitüberleber ist mit einem Spätrezidiv zu rechnen. Aus diesem Grund wäre zu überlegen, ob eine jährliche Untersuchung bei Patienten, die vom Allgemeinzustand her noch therapierbar sind, bis zum 10. postoperativen Jahr angestrebt werden sollte.

2. Einleitung

In den ersten 5 Jahren einer malignen Erkrankung ist das Zusammenspiel zwischen Chirurgen, Internisten, Radioonkologen und dem Hausarzt von entscheidender Bedeutung. Der Chirurg, der den Patienten im günstigsten Falle von der Tumorlast vollständig befreit hat, kennt aufgrund der ihm vorliegenden intraoperativen Situation die somatischen Gegebenheiten des Patienten am besten. Je nach Lokalisation und Tumorhistologie unterstützen Chemotherapie und Bestrahlung das weitere Procedere. In interdisziplinären Sitzungen wird nach Tumordiagnose entschieden wie das individuelle Vorgehen bei jedem Patienten auszusehen hat.

Dem Hausarzt sollten diese Informationen ebenfalls zuteilwerden, da er das Bindeglied zwischen Patient und behandelnder Klinik darstellt. Er kennt die persönliche Situation und das Umfeld des Patienten besser und kann abschätzen, inwieweit anstehende Therapien zu realisieren sind. Er ist es auch, den der Patient regelmäßig konsultiert und der Therapieerfolge und Misserfolge besser beurteilen kann. Hier sollte in den folgenden Jahren darauf geachtet werden, dass der Patient engmaschig mit dem Hausarzt zusammenarbeitet, um einen größtmöglichen Erfolg der Nachsorge zu erreichen.

Maligne Tumore, so leidtragend sie für den Patienten körperlich als auch psychisch sein mögen, sind lebenslang begleitende Erkrankungen. Der Fakt, dass in dieser Arbeit Tumorrückfälle noch nach 15 Jahren auftraten, unterstreicht das. Ziel einer strukturierten Tumornachsorge ist das frühzeitige Erkennen von Rückfällen, um eine eventuell (nochmalige) kurative Behandlung zu ermöglichen.

Jedoch gibt es bei der Tumornachsorge einige Punkte, die zu bedenken sind. Bei jeder anstehenden Untersuchung wird der Patient mit seiner Krankheit konfrontiert. Die Angst, einen Tumorrückfall zu erleiden, ist groß, solange die Ergebnisse keine Entwarnung geben. Mitunter können Tage und Wochen vergehen, bis die quälende Ungewissheit des Patienten ein Ende hat. Neben der Belastung für den Patienten stellen Nachsorgeprogramme eine hohe finanzielle Belastung für den Kostenträger dar. Sinn machen solche Programme nur, wenn der Nutzen für den Patienten größer ist als der betriebene Aufwand. Wenn einem Patienten das Ergebnis eines Tumorrückfalls mitgeteilt wird, ist das häufig ein großer Schock und nur schwer zu verarbeiten. Wird im Rahmen einer geplanten Nachsorge festgestellt, dass dem Patienten

lediglich eine palliative Therapie angeboten werden kann, wäre es besser gewesen, erst zum Arzt zu gehen, wenn sich Symptome bemerkbar gemacht hätten. Auch dann wäre die Diagnose „unheilbar“ krank gestellt worden, auch hier hätte sich eine palliative Therapie angeschlossen. Der Patient würde später von seinem Tumorrückfall erfahren und im Glauben gesund zu sein, bessere Lebensumstände haben. Dieses Phänomen wird auch „lead time bias“ genannt. Der Patient lebt zwar nach Diagnosestellung bei Screeningprogrammen relativ länger, jedoch ist die absolute Lebenszeit identisch, wenn es keine adäquate Therapieform gibt. Wenn solche Fälle häufig vorkommen, ist ein Tumornachsorgeprogramm nicht effektiv.

Da es innerhalb der ersten 5 Jahre nach einer Tumorerkrankung häufig zu Rezidivereignissen kommt, ist die regelmäßige Nachsorge wichtig, um eine adäquate Therapie einzuleiten, falls dies erforderlich ist. Jedoch sind Tumorrückfälle nach den ersten 5 Jahren seltener, sodass eine strukturierte Tumornachsorge eventuell mehr Kosten als Nutzen für die Allgemeinheit bringen würde. Deshalb habe ich untersucht, ob Patienten, die innerhalb der ersten 60 Monate kein Rezidiv hatten, zu einem späteren Zeitpunkt Tumorrückfälle aufwiesen und wenn ja, wie diese verliefen.

3. Ziele der Arbeit

Die primäre Fragestellung dieser Untersuchung bestand darin herauszufinden, ob eine strukturierte Tumornachsorge bei Patienten von malignen Krebserkrankungen des oberen Gastrointestinaltraktes, die 5 Jahre nach der Primärbehandlung einen tumorfreien Status haben, indiziert ist. Es galt festzustellen, welcher Anteil der Langzeitüberleber im Verlauf Spätrezidive oder Zweittumore entwickelt. Diesen Vorfall definierte ich als Zweitereignis.

Sekundäres Ziel der Dissertation war es, Unterschiede zwischen Langzeit- und Kurzzeitüberleber zu erfassen. Definiert wurden Langzeitüberleber als Patienten, die mindestens 60 Monate nach der Primärbehandlung des malignen Tumors noch am Leben waren. Patienten, die innerhalb der ersten 5 Jahre nach Primärbehandlung verstarben wurden als Kurzzeitüberleber definiert.

Es werden folgende Hypothesen aufgestellt:

1. Die Gruppe der Langzeitüberleber ist wahrscheinlich jünger als die Gruppe der Kurzzeitüberleber. Das bedeutet, dass jüngere Patienten eine bessere Prognose besitzen als ältere. Jüngere Patienten wurden als Patienten definiert, die das 70. Lebensjahr bei Erstdiagnose noch nicht vollendet hatten.
2. Patienten, die mindestens 60 Monate nach primärer Therapie überlebten, unterzogen sich einer R0-Resektion. Auf der anderen Seite hat kein Patient, der nicht überwiegend kurativ therapiert wurde 5 Jahre überlebt.
3. Bei den Langzeitüberlebenden zeigte sich ein Wechsel in der vorliegenden Tumorphistologie. So hatte ein Großteil der Patienten eher seltenere Tumore, wie Lymphome und (neuro)endokrine Tumore.
4. Langzeitüberleber wurden im Stadium M0 diagnostiziert. Kein Patient überlebte 5 Jahre im Stadium M1.

Es wurde angestrebt, die Information über den aktuellen Tumorstatus bei mindestens 90,0% sämtlicher Langzeitüberlebenden zu erreichen. Dieses Ziel wurde mit 91,5% erreicht.

4. Methodik

4.1. Patienten

Eine systematische Dokumentation aller Patienten mit malignen Tumoren erfolgt am Universitätsklinikum Jena seit dem 01.01.1995.

Gegenstand der Doktorarbeit waren 1650 Patienten mit einem malignen Tumor des Ösophagus, Magens, Leber, Gallenblase/Gallenwege und des Pankreas, die bis zum 31.12.2001 erkrankten und in der Tumordatenbank der Klinik für allgemeine und viszerale Chirurgie des Universitätsklinikums Jena registriert sind. Für die Identifikation der Langzeitüberleber wurden die Verläufe aller Patienten überprüft, die entweder vor dem 01.01.2002 in Jena primär behandelt wurden oder sich wegen eines Tumorrezidiv zwischen dem 01.01.1995 und dem 31.12.2007 in Jena nach auswärtiger Therapie vorstellten.

Im weiteren Verlauf wurde der Fokus auf die Patienten gerichtet, die mindestens 60 Monate nach primärer Therapie des malignen Tumors überlebt haben. Diese wurden aus der Gesamtgruppe ausgewählt.

Alle in Jena primär therapierten Patienten, die mindestens 5 Jahre überlebt haben, wurden im Rahmen der Qualitätssicherung bis zum 31.12.2007 hinsichtlich folgender Punkte nachbeobachtet:

- Lifestatus
- bei Verstorbenen die Überlebenszeit nach primärer Therapie und Todesursache
- Datum des letzten Kontaktes mit dem Patienten
- Auftreten eines Rezidives
- Datum, Art und Therapie eines Lokalrezidives
- Datum, Lokalisation und Therapie von Fernmetastasen
- Datum, Lokalisation und Therapie eines Zweittumors

4.2. Untersuchungsmaterial und -methoden

Für die in Jena bis zum 31.12.2001 primär therapierten Patienten wurden die Daten zur primären Tumorhistologie, zum Staging, Grading, zur Therapie und Tumorstatus nach Abschluss der Therapie aus der Tumordatenbank der Klinik für allgemeine und viszerale Chirurgie des Universitätsklinikums Jena entnommen.

In dieser Arbeit wurde der Tumorstatus anhand der TNM-Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer, 6th edition, definiert (Greene und Sobin 2002).

Korrelation wurden mittel χ^2 –Test (Exakter Test nach Fisher, zweiseitig) auf statistische Signifikanz geprüft. Statistisch signifikant wurden Werte bezeichnet, deren p-Wert <0,05 war.

Es wurde angestrebt, aus den zur Verfügung stehenden Materialien bei jedem Patienten den Tumorstatus aus dem Jahr 2006 oder später zu erhalten. Wenn keine aktuellen Informationen in der Tumordatenbank gefunden wurden, habe ich folgende Quellen zur Ermittlung herangezogen (Abbildung1):

1. Es wurde überprüft, ob es einen Befund aus dem Jahr 2006 oder später zum Gesundheitszustand des Patienten in den Follow-Up-Ordnern des Tumorzentrums der Universitätsklinik Jena gibt.
2. Es wurde überprüft, ob es einen Befund aus dem Jahr 2006 oder später zum Gesundheitszustand des Patienten in der Datenbank des Gießener Tumordokumentationssystems (GTDS) gibt.
3. Es wurde überprüft, ob es einen Befund aus dem Jahr 2006 oder später zum Gesundheitszustand des Patienten in der SAP-Datenbank des Universitätsklinikums Jena gibt.
4. Bei den Patienten, wo keine Information aus den Follow-Up-Ordnern, dem GTDS und der SAP-Datenbank zur Verfügung standen, wurde der Hausarzt, falls dieser bekannt war, angeschrieben. In diesem Brief (siehe Anhang) bat ich den Hausarzt, mich über den derzeitigen Gesundheitszustand des Patienten aufzuklären und gegebenenfalls aktuelle Befunde zu schicken.

5. Falls die Punkte 1-4 zu keinem Aufschluss über den Gesundheitszustand des Patienten führten, wurde dieser direkt angeschrieben und nach dem Gesundheitszustand, aktuellen Befunden und dem Hausarzt befragt.
6. Für den Fall, dass mich bei Punkt 5 keine Antwort erreichte, wurde das Meldeamt der zuständigen Region, in der die letzte bekannte Adresse des Patienten lag, angeschrieben, um in Erfahrung zu bringen, ob der Patient verzogen oder verstorben ist.

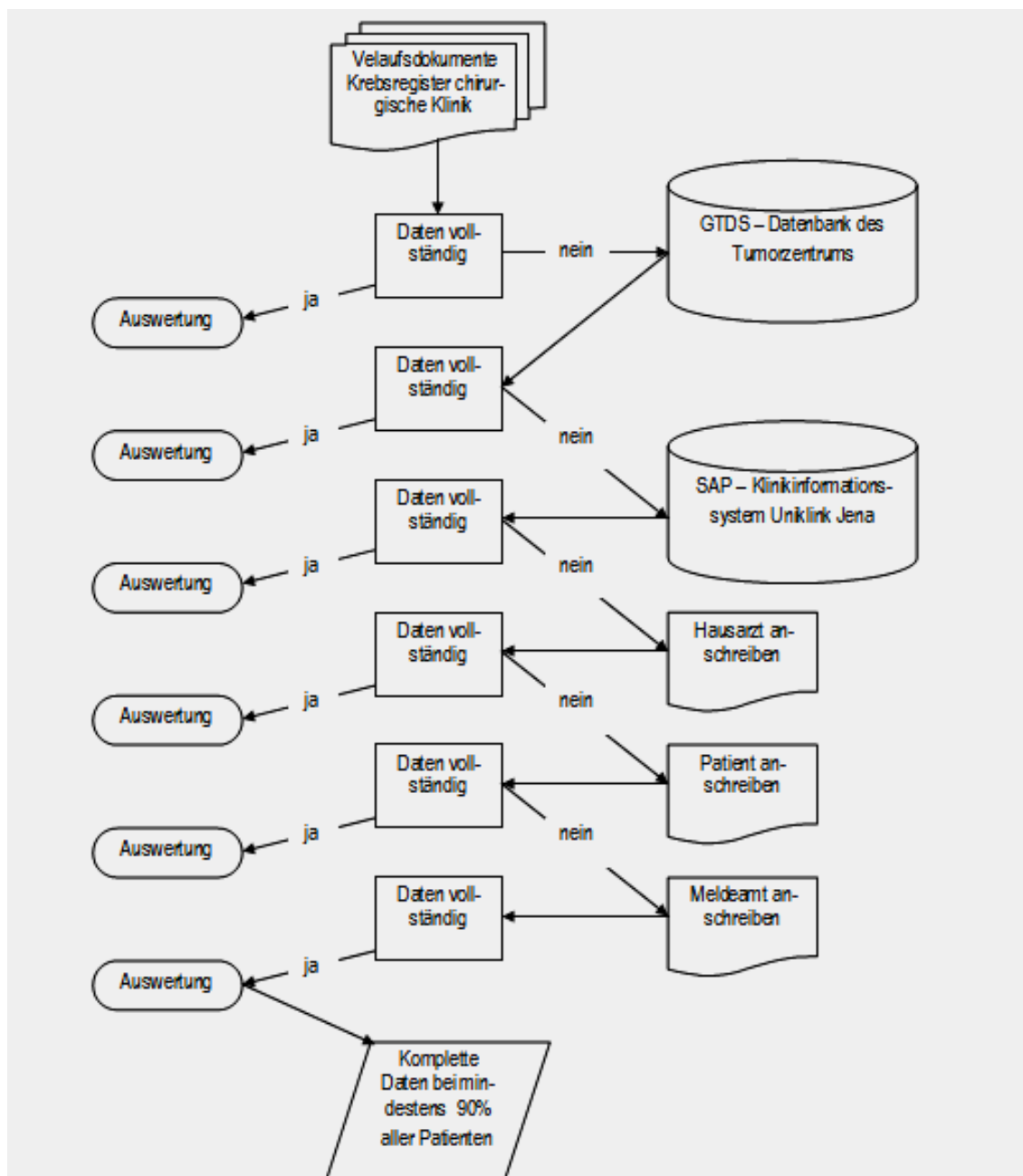


Abbildung 1: Algorithmus zur Ermittlung der Spätergebnisse

5. Ergebnisse

Gegenstand der Doktorarbeit waren 1650 Patienten mit einem malignem Tumor des Ösophagus (n=210), Magens (n=551), der Leber (n=313), der Gallenblase/Gallenwege (n=244) und des Pankreas (n=332), die bis zum 31.12.2001 erkrankten.

Von 1650 Patienten waren 72,7% (1200 von 1650) jünger und 27,3% (450 von 1650) älter als 70 Jahre. 61,6% (1.016 von 1650) der Patienten waren männlichen und 38,4% (634 von 1650) weiblichen Geschlechts.

14,2% (235 von 1650) aller Patienten überlebten mindestens 5 Jahre nach Primärtherapie. Dabei waren 80,0% (188 von 235) jünger und 20,0% (47 von 235) älter als 70 Jahre. 57,9% (136 von 235) Patienten waren männlich und 42,1% (99 von 235) weiblich.

Wir konnten bei allen 235 Patienten, die nach primärer Therapie mindestens 60 Monate überlebt haben, zumindest Auskunft über den Lifestatus und, falls notwendig, über das Todesdatum erhalten.

5.1. Ösophagus

9,5% (20 von 210) der Patienten mit einem malignen Tumor des Ösophagus lebten länger als 5 Jahre nach der Tumorerstdiagnose.

5.1.1. Tumorphistologie der Patienten

Von 210 Patienten hatten 70,0% (147 von 210) ein Plattenepithelkarzinom. 20,5% (43 von 210) wiesen ein Adenokarzinom auf. Des Weiteren konnte bei 1,4% (3 von 210) der untersuchten Patienten ein Karzinoid diagnostiziert werden. Bei 2,9% (6 von 210) der Patienten ergab die Histologie ein undifferenziertes Karzinom, das nicht näher bezeichnet wurde. In 4,8% (10 von 210) der Fälle konnte ich keine histologische Sicherung finden. Bei einem Patienten konnte ein gastrointestinales Stromasarkom diagnostiziert werden.

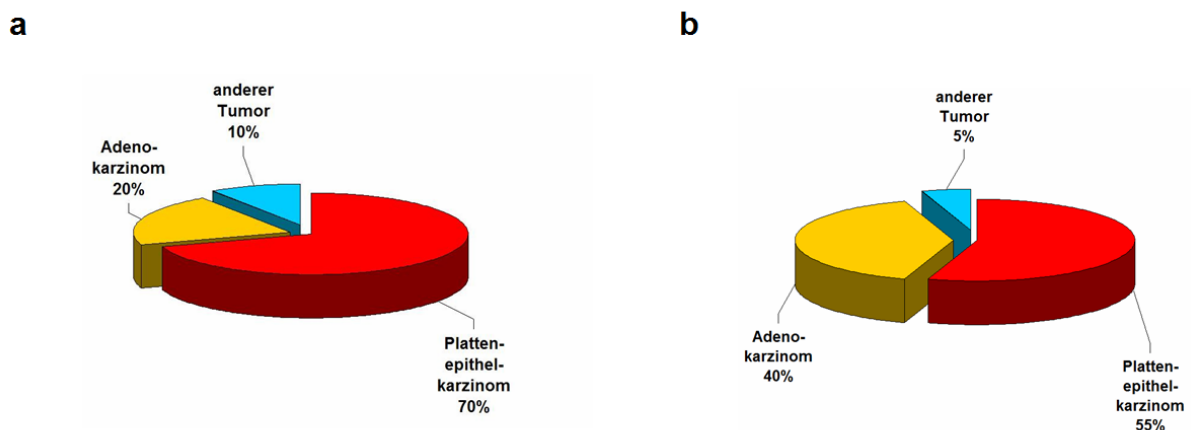


Abbildung 2: Vergleich der Histologie aller Patienten (a) und Langzeitüberleber (b)

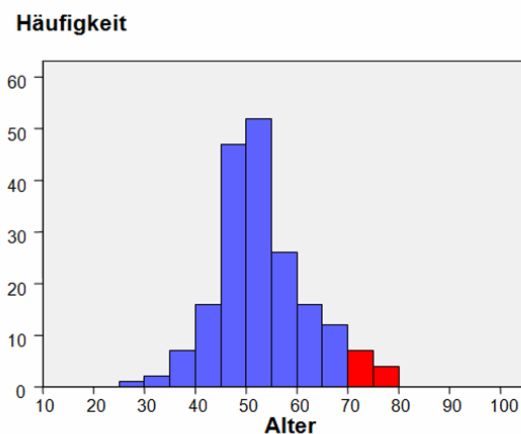
In 7,5% (11 von 147) der Fälle konnten Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom mindestens 5 Jahre überleben. Bei den Patienten die ein Adenokarzinom aufwiesen, waren es 18,6% (8 von 43). Alle 3 Patienten mit einem Karzinoid verstarben innerhalb der ersten 5 Jahre. Gleichmaßen verstarben alle 6 Patienten innerhalb der nächsten 60 Monate, deren Histologie ein undifferenziertes Karzinom ohne nähere Angabe aufwies. Der Patient mit dem gastrointestinalen Stromasarkom verstarb

ebenfalls in den ersten 5 Jahren. Von 10 Fällen, in denen ich keine histologische Sicherung finden konnte, überlebte ein Patient länger als 5 Jahre.

5.1.2. Alter und Geschlecht

Von 210 Patienten waren 94,8% (199 von 210) jünger und 5,2% (11 von 210) älter als 70 Jahre. Der Großteil der Patienten war bei Erstdiagnose zwischen 45 und 55 Jahren. Von den Patienten die mindestens 5 Jahre überlebten, waren alle jünger als 70, d.h. alle Patienten, die bei der Tumorerstdiagnose älter als 70 Jahre waren, verstarben innerhalb der ersten 60 Monate. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den jüngeren und den älteren Patienten bestand aufgrund der geringen Gruppe der Langzeitüberleber nicht (Abbildung 3).

a



b

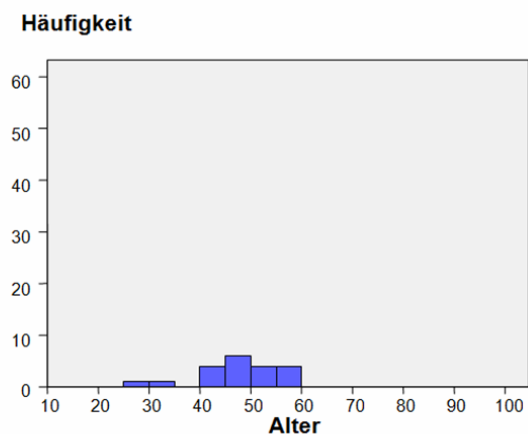


Abbildung 3: Altersverteilung aller Patienten (a) und Langzeitüberleber (b)

88,0% (185 von 210) der Patienten waren männlich und 12,0% (25 von 210) weiblich. 9,7% (18 von 185) aller Männer lebten länger als 5 Jahre. Bei den Frauen waren es 8,0% (2 von 25). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern hinsichtlich der 5-Jahres-Überlebensrate bestand nicht (Abbildung 4).

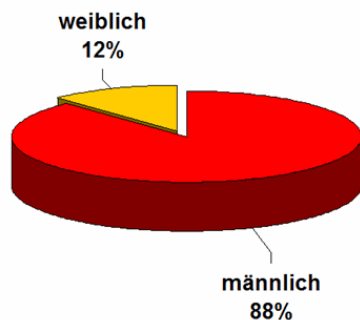
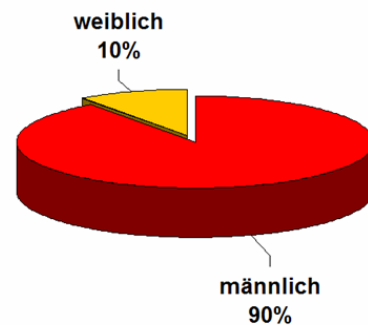
a**b**

Abbildung 4: Geschlechtsverteilung aller Patienten (a) und Langzeitüberleber (b)

5.1.3. M-Kategorie

Von 210 Patienten hatten 19,5% (41 von 210) bei Erstdiagnose Fernmetastasen. 190 Patienten, die innerhalb der ersten 5 Jahre verstarben, hatten in 21,1% (40 von 190) der Fälle Fernmetastasen bei Erstdiagnose. 20 Patienten, die länger als 5 Jahre lebten, hatten in 5,0% (1 von 20) Fernmetastasen bei der Erstdiagnose (keine Signifikanz).

5.1.4. Therapie

Bei 29,0% (61 von 210) aller Patienten wurde nach Erstdiagnose eine kurative R0-Resektion durchgeführt. Die restlichen 71,0% (149 von 210) wurden R1-, R2- oder nicht chirurgisch therapiert. Von den Langzeitüberlebenden waren es 75,0% (15 von 20), die nach Erstdiagnose kurativ, d.h. mit einer R0-Resektion, therapiert wurden. 25,0% (5 von 20) der Langzeitüberlebenden wurden nicht R0-therapiert. Hingegen waren nur 24,0% (46 von 190) der Kurzzeitüberlebenden einer kurativen Therapie zugänglich. Dieser Unterschied zwischen Lang- und Kurzzeitüberlebenden war statistisch signifikant ($p < 0,001$).

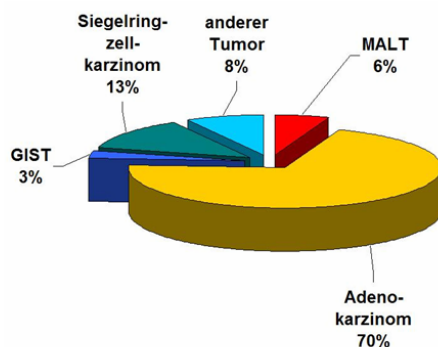
5.2. Magen

25,0% (138 von 551) der Patienten, die einen malignen Magentumor aufwiesen, überlebten mindestens 5 Jahre nach der Tumorerstdiagnose.

5.2.1. Tumorphistologie der Patienten

Bei 551 malignen Magenenerkrankungen trat am häufigsten das Adenokarzinom auf. 70,4% (388 von 551) aller Patienten wiesen diese Tumorentität auf. Bei 12,9% (71 von 551) der Patienten konnte ein Siegelringzellkarzinom diagnostiziert werden. MALT-Tumore kamen bei 5,6% (31 von 551) der Patienten vor. Ein gastrointestinales Stromasarkom (GIST) trat bei 3,1% (17 von 551) der Fälle auf. Maligne Lymphome wurden bei 1,8% (10 von 551) der Patienten beobachtet. 4 Patienten hatten ein Leiomyosarkom, ein Patient einen neuroendokrinen Tumor. Bei 4,0% (22 von 551) der Fälle wurde ein Karzinom ohne nähere Angabe gefunden. Keine Histologie konnte in 7 Fällen gefunden werden.

a



b

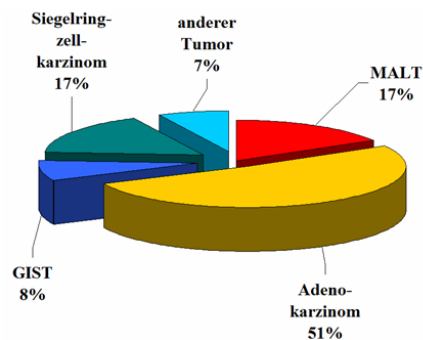


Abbildung 5: Vergleich der Histologie aller Patienten (a) und Langzeitüberleber (b)

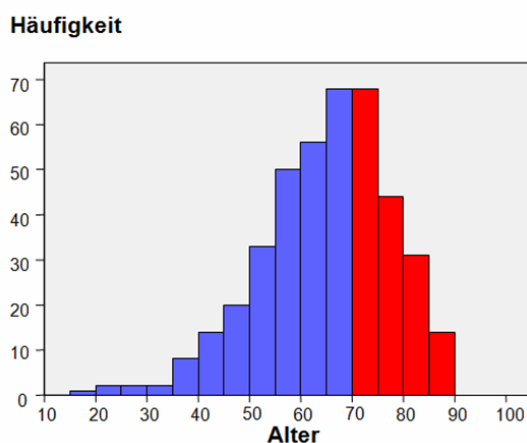
Patienten, die ein Adenokarzinom aufwiesen, lebten in 18,3% (71 von 388) der Fälle länger als 5 Jahre. Bei den Fällen, in denen ein Siegelringzellkarzinom diagnostiziert wurde, lebten nach 5 Jahren noch 32,4% (23 von 71). Unter den MALT-Tumoren des Magens überlebten 74,2% (23 von 31) der Patienten mindestens 5 Jahre. Bei den

GIST-Tumoren waren es 64,7% (11 von 17). Patienten, die unter einem malignem Lymphom erkrankten, konnten in 50,0% (5 von 10) der Fälle länger als 5 Jahre überleben. Von 4 Patienten mit einem Leiomyosarkom lebten 2 nach 5 Jahren noch. Der Patient mit dem neuroendokrinen Tumor verstarb innerhalb der ersten 60 Monate. 13,6% (3 von 22) der Patienten, die ein Karzinom ohne nähere Angaben aufwiesen, waren nach 5 Jahren noch am Leben. In den 7 Fällen, in denen ich keine Histologie finden konnte, verstarben alle Patienten innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung.

5.2.2. Alter und Geschlecht

551 Patienten mit einem malignen Magentumor wurden in dieser Arbeit untersucht. 64,6% (356 von 551) waren jünger und 35,4% (195 von 551) älter als 70 Jahre bei Tumorerstdiagnose. 72,5% (100 von 138) der Patienten, die länger als 5 Jahre überlebten, waren zum Diagnosezeitpunkt jünger und 27,5% (38 von 138) älter als 70 Jahre. Junge Patienten überlebten statistisch signifikant ($p = 0,031$) länger als ältere Patienten (Abbildung 6).

a



b

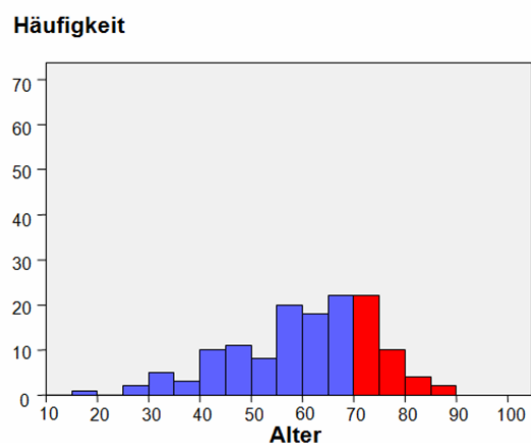


Abbildung 6: Altersverteilung aller Patienten (a) und Langzeitüberleber (b)

58,0% (318 von 551) der Patienten waren männlich und 42,0% (233 von 551) weiblich. Bei den Männern waren es 25,2% (80 von 318), bei den Frauen 24,9% (58 von

233), die nach 60 Monaten noch am Leben waren. Eine statistische Signifikanz im Langzeitüberleben zwischen beiden Geschlechtern ergab sich nicht (Abbildung 7).

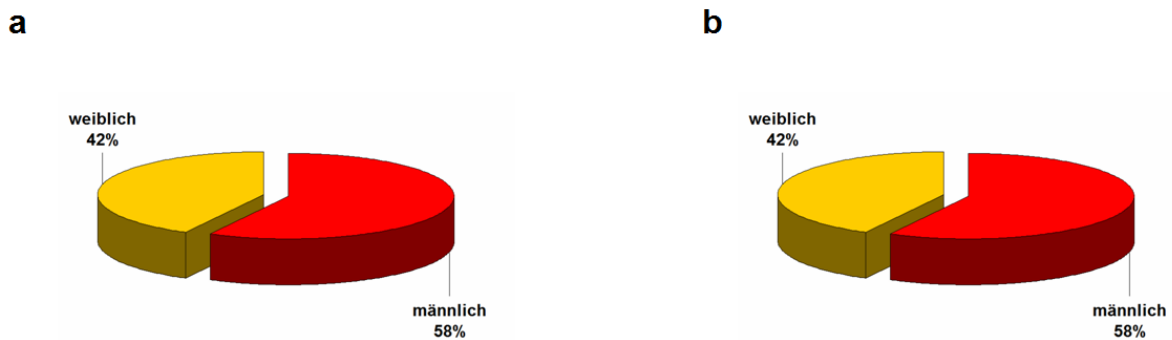


Abbildung 7: Geschlechtsverteilung aller Patienten (a) und Langzeitüberleber (b)

5.2.3. M-Kategorie

In 31,6% (174 von 551) der Fälle hatten Patienten mit einem Malignom des Magens bei Erstdiagnose Fernmetastasen. Von 413 Patienten, die innerhalb der ersten 60 Monate verstarben, hatten 39,5% (163 von 413) Fernmetastasen. 8,0% (11 von 138) der Patienten, die mindestens 5 Jahre überlebten, wiesen bei Erstdiagnose Fernmetastasen auf. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,01$).

5.2.4. Therapie

Von 551 Patienten wurden 51,9% (286 von 551) R0-reseziert. Keine R0-Resektion kam in 48,1% (265 von 551) der Fälle vor. Auch hier wurden diese Patienten R1-, R2- oder nicht chirurgisch therapiert. Von den Langzeitüberlebenden wurden 76,8% (106 von 138) R0-reseziert. Kurzzeitüberlebende wurden in 43,6% (180 von 413) der Fälle R0-reseziert. Auch hier ging eine R0-Resektion mit einem statistisch signifikant längeren Überleben einher ($p < 0,001$).

5.3. Leber

14,1% (44 von 313) der Patienten mit einem malignen Prozess der Leber überlebten mindestens 60 Monate nach der Erstdiagnose.

5.3.1. Tumorhistologie der Patienten

Bei den primären Lebertumoren waren es vor allem die hepatozellulären Karzinome (HCC), die die häufigste Tumorentität darstellten. In 43,5% (136 von 313) der Fälle trat es auf. Das Cholangiokarzinom (CC) wurde in 15,7% (49 von 313) der Fälle diagnostiziert. Bei 4 Patienten trat ein neuroendokriner Tumor auf. In 3 Fällen wurde ein Karzinom ohne nähere Angabe gefunden. Ein Patient erkrankte an einem malignen Lymphom. Bei 38,3% (120 von 313) aller Patienten wurde der Tumor histologisch nicht untersucht.

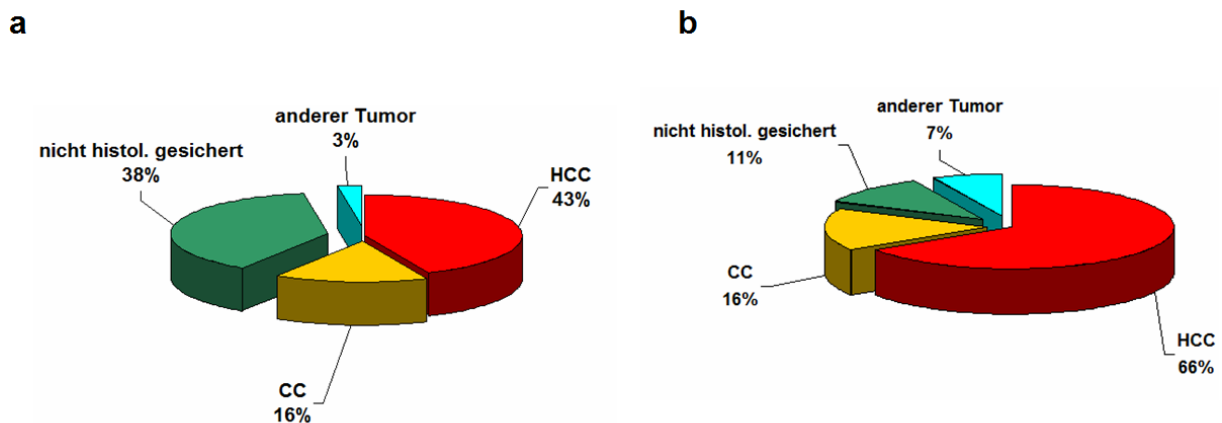


Abbildung 8: Vergleich der Histologie aller Patienten (a) und Langzeitüberleber (b)

Patienten, die unter einem gesicherten hepatozellulären Karzinom litten, lebten in 21,3% (29 von 136) der Fälle länger als 5 Jahre nach der Primärtherapie. Bei den Cholangiokarzinomen lebten nach 5 Jahren mindestens 14,3% (7 von 49) der Patienten. 3 von 4 Patienten mit einem neuroendokrinen Tumor zählten zu den Langzeitüberlebenden. Die 3 Patienten, die ein Karzinom ohne nähere Angaben aufwiesen und der Patient mit dem malignen Lymphom verstarben innerhalb der ersten 60 Monate.

4,2% (5 von 120) der Patienten, die keinen histologisch gesicherten Tumor hatten, lebten nach 5 Jahren noch.

5.3.2. Alter und Geschlecht

Von 313 untersuchten Fällen einer primären malignen Leberneoplasie waren 79,9% (250 von 313) der Patienten jünger und 20,1% (63 von 313) älter als 70 Jahre bei der Tumorerstdiagnose. Bei den Patienten, die länger als 5 Jahre überlebten, waren 93,2% (41 von 44) jünger und 6,8% (3 von 44) älter als 70 Jahre. Auch hier überlebten junge Patienten signifikant ($p=0,015$) länger als ältere (Abbildung 9).

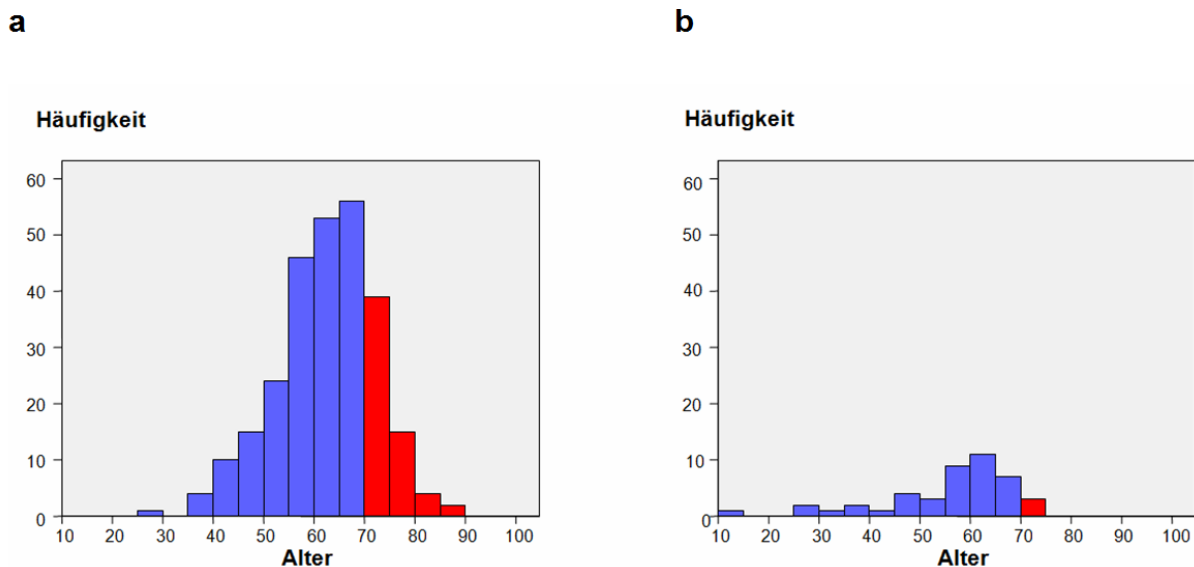


Abbildung 9: Altersverteilung aller Patienten (a) und Langzeitüberleber (b)

72,0% (224 von 313) der Patienten waren männlich und 28,0% (89 von 313) weiblich. Beim männlichen Geschlecht waren es 11,2% (25 von 224), bei den Frauen 21,3% (19 von 89), die die kommenden 60 Monate nach der Erstdiagnose überlebt hatten. Frauen überlebten signifikant ($p=0,029$) länger als Männer (Abbildung 10). Betrug der Anteil der Frauen bei allen Patienten nur 28,0%, waren es bei den Langzeitüberlebenden 43,0%.

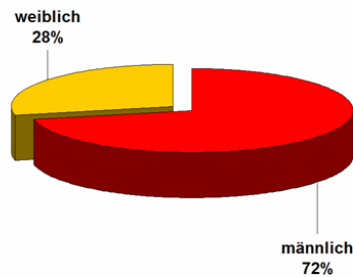
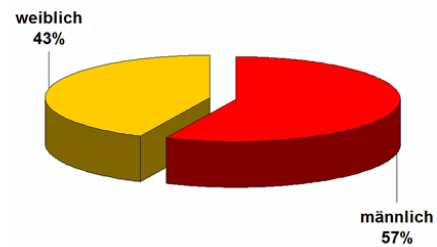
a**b**

Abbildung 10: Geschlechtsverteilung aller Patienten (a) und Langzeitüberleber (b)

5.3.3. M-Kategorie

9,6% (30 von 313) der Patienten mit einer malignen Leberneoplasie wiesen bei Erstdiagnose Fernmetastasen auf. Bei den Kurzzeitüberlebenden hatten 10,8% (29 von 269) bei der Erstdiagnose Fernmetastasen, bei den Langzeitüberlebenden waren es 2,3% (1 von 44). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

5.3.4. Therapie

Von allen Patienten wurden 26,5% (83 von 313) Patienten kurativ therapiert, d.h. entweder R0-reseziert oder Leber transplantiert. In 73,5% (230 von 313) der Fälle wurde eine andere Therapie durchgeführt. Von 44 Langzeitüberlebenden wurden 77,3% (34 von 44) kurativ therapiert, 22,7% (10 von 44) unterzogen sich einer anderen Therapie. Kurzzeitüberlebende wurden in 18,2% (49 von 269) kurativ therapiert. Der Unterschied in der Therapie war zwischen Lang- und Kurzzeitüberlebenden statistisch signifikant ($p < 0,001$).

5.4. Gallenblase/Gallenwege

4,5% (11 von 244) aller Patienten mit Malignomen der Gallenblase und Gallenwege waren 5 Jahre postoperativ noch am Leben.

5.4.1. Tumorphistologie der Patienten

Das Adenokarzinom stellte mit 73,4% (179 von 244) die häufigste Tumorentität dar. Des Weiteren waren je 2 Patienten von Plattenepithelkarzinom und neuroendokrinen Tumoren betroffen. Bei einem Patienten wurde ein Siegelringzellkarzinom diagnostiziert. 4,9% (12 von 244) der Patienten hatten ein Karzinom ohne nähere Bezeichnung. Keine Tumorphistologie wurde in 19,7% (48 von 244) der Fälle gefunden.

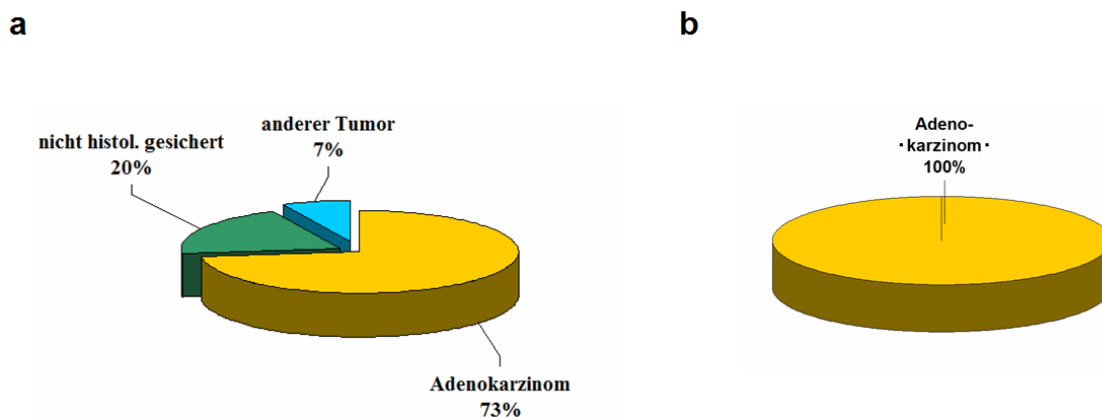


Abbildung 11: Vergleich der Histologie aller Patienten (a) und Langzeitüberleber (b)

6,1% (11 von 179) der Patienten mit einem Adenokarzinom konnten mindestens 5 Jahre überleben. Die Patienten aller anderen Tumorentitäten verstarben innerhalb der ersten 60 Monate nach der Erstdiagnose.

5.4.2. Alter und Geschlecht

69,3% (169 von 244) der Patienten waren jünger und 30,7% (75 von 244) älter als 70 Jahre. Bei den Langzeitüberlebenden waren alle Patienten jünger als 70 Jahre, d.h. alle Patienten, die bei der Tumorerstdiagnose älter als 70 Jahre waren, verstarben innerhalb der ersten 5 Jahre (Abbildung 12). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,02$).

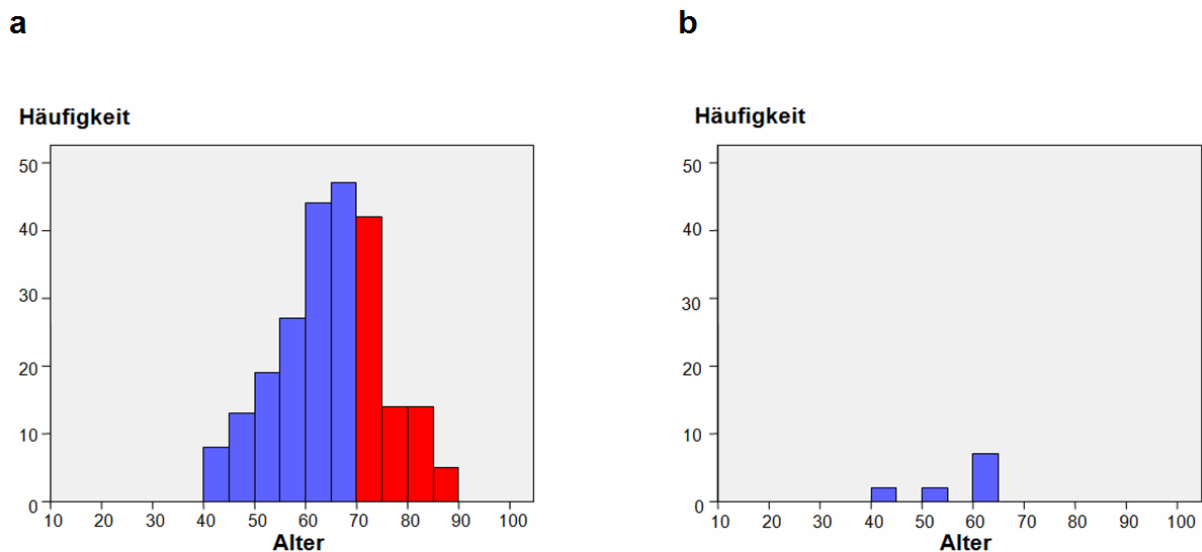


Abbildung 12: Altersverteilung aller Patienten (a) und Langzeitüberleber (b)

Bei 244 untersuchten malignen Erkrankungen der Gallenblase bzw.- wege war die Geschlechterverteilung mit jeweils 50,0% (je 122 von 244) männlichen und weiblichen Patienten ausgeglichen. Von insgesamt 244 Patienten überlebten 4,1% (5 von 122) der Männer und 4,9% (6 von 122) der Frauen die folgenden 5 Jahre nach der Tumorerstdiagnose. Ein statistisch signifikanter Unterschied beider Geschlechter hinsichtlich des Langzeitüberlebens ergab sich nicht.

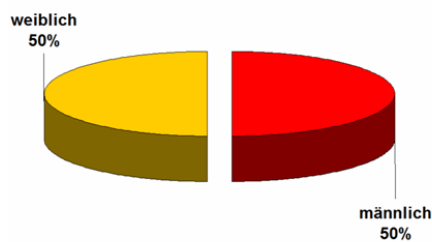
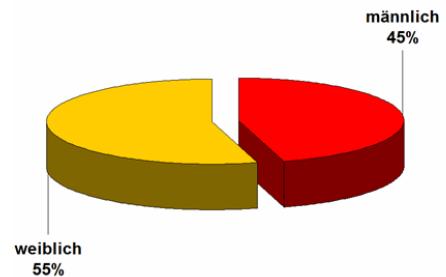
a**b**

Abbildung 13: Geschlechtsverteilung aller Patienten (a) und Langzeitüberleber (b)

5.4.3. M-Kategorie

Bei 43,9% (107 von 244) aller Patienten konnten bei der Erstdiagnose Fernmetastasen nachgewiesen werden. Bei den Patienten, die innerhalb der ersten 5 Jahre verstarben, hatten 45,5% (106 von 233) Fernmetastasen. 9,1% (1 von 11) der Langzeitüberleber zeigten Fernmetastasen bei der Tumorerstdiagnose. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,023$).

5.4.4. Therapie

Von insgesamt 244 Patienten wurden 18,4% (45 von 244) R0-reseziert. Die anderen 81,6% (199 von 244) entweder R1-, R2- oder nicht chirurgisch therapiert. Von den 11 Patienten, die mindestens 5 Jahre überlebt haben, unterzogen sich 90,9% (10 von 11) einer R0-Resektion nach der Tumorerstdiagnose. Ein Patient überlebte mindestens 5 Jahre nach der Erstdiagnose, ohne sich einer R0-Resektion unterzogen zu haben. 15,0% (35 von 233) der Kurzzeitüberleber wurden R0-reseziert. Dieser Unterschied hinsichtlich der Primärtherapie bei Langzeit- gegenüber Kurzzeitüberlebenden war statistisch signifikant ($p<0,01$).

5.5. Pankreas

6,6% (22 von 332) der Patienten, bei denen ein maligner Tumor des Pankreas auftrat, lebten mindestens 60 Monate nach der Tumorerstdiagnose.

5.5.1. Tumorhistologie der Patienten

Das Adenokarzinom trat bei 61,4% (204 von 332) der Patienten auf. 4,2% (14 von 332) der Patienten hatten einen neuroendokrinen Tumor. Bei 5 Patienten wurde ein malignes Insulinom diagnostiziert. Bei jeweils einem Patienten kamen ein malignes Glukagonom, malignes Gastrinom, ein Siegelringzellkarzinom, ein Azinuszellkarzinom, ein Sarkom und ein malignes Hemangioperizytom vor. Bei 9 Patienten konnte ich ein Karzinom finden, das nicht näher bezeichnet wurde. 28,3% (94 von 332) aller Patienten hatten einen Tumor ohne Histologie.

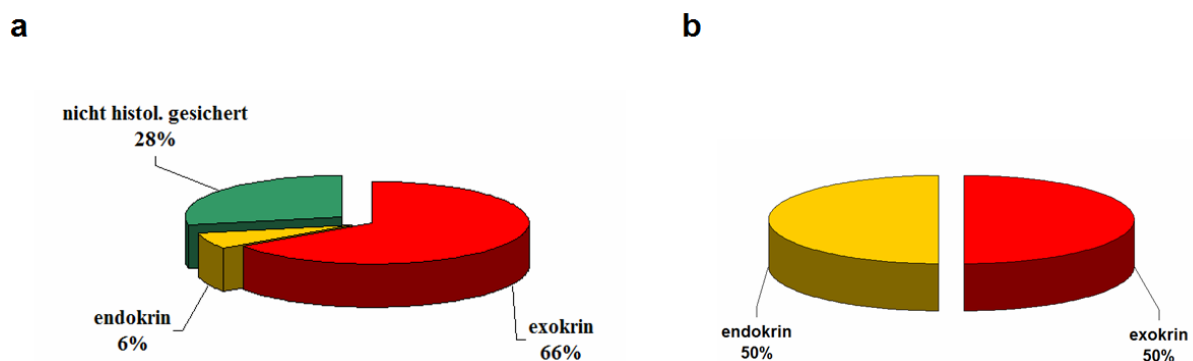


Abbildung 14: Vergleich der Histologie aller Patienten (a) und Langzeitüberleber (b)

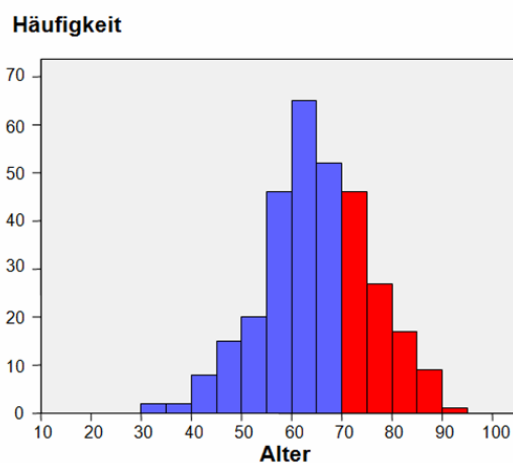
Mindestens 5 Jahre nach der Primärtherapie eines Adenokarzinomes lebten noch 4,9% (10 von 204) der Patienten. 57,1% (8 von 14) der Patienten mit einem neuroendokrinen Tumor überlebten mindestens 60 Monate. 3 von 5 Patienten mit einem malignen Insulinom waren nach 5 Jahren am Leben. Die 5 Patienten mit dem malignen Glukagonom, dem malignen Gastrinom, dem Siegelringzellkarzinom, dem Sarkom und dem malignen Hemangioperizytom verstarben alle innerhalb der ersten 5 Jahre. Der Patient mit dem Azinuszellkarzinom war nach 5 Jahren der Primärtherapie am Leben. Die Patienten, deren Karzinom nicht näher bezeichnet wurde, verstar-

ben ebenso innerhalb der ersten 60 Monate wie die 94 Patienten, die keine histologische Sicherung ihres Tumors hatten.

5.5.2. Alter und Geschlecht

In 332 Fällen maligner Pankreaserkrankungen waren 68,1% (226 von 332) der Patienten jünger und 31,9% (106 von 332) älter als 70 Jahre bei der Tumorerstdiagnose. Bei den Patienten, die mindestens 5 Jahre überlebt hatten waren 72,7% (16 von 22) jünger und 27,3% (6 von 22) älter als 70 Jahre bei der Tumorerstdiagnose. Dieser Unterschied im Vergleich zur gesamten Anzahl der Patienten war statistisch nicht signifikant (Abbildung 15).

a



b

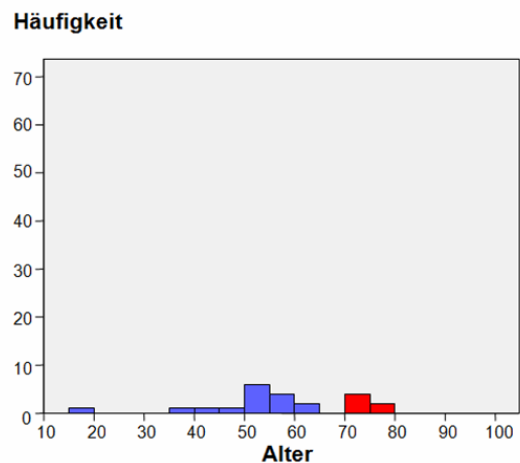


Abbildung 15: Altersverteilung aller Patienten (a) und Langzeitüberleber (b)

50,3% (167 von 332) waren Männer und 49,7% (165 von 332) Frauen. Bei den Langzeitüberlebenden waren 4,8% (8 von 167) männlich. Bei den Frauen waren es 8,5% (14 von 165), die länger als 5 Jahre überlebt hatten. Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten ist der Unterschied der Langzeitüberleber zwischen beiden Geschlechtern nicht signifikant (Abbildung 16).

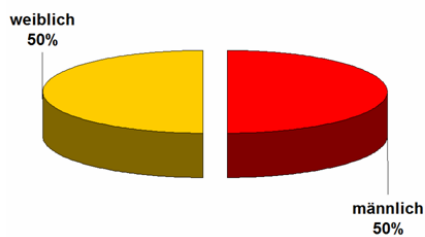
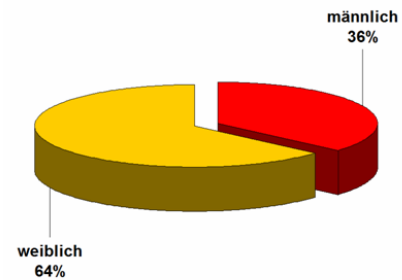
a**b**

Abbildung 16: Geschlechtsverteilung aller Patienten (a) und Langzeitüberleber (b)

5.5.3. M-Kategorie

43,7% (145 von 332) der Patienten hatten bei der Erstdiagnose Fernmetastasen. 46,1% (143 von 310) der Patienten, die innerhalb der ersten 60 Monate verstarben, wiesen Fernmetastasen auf. Von den Patienten, die mindestens 5 Jahre überlebt hatten, konnten bei 9,1% (2 von 22) der Patienten bei der Erstdiagnose Fernmetastasen diagnostiziert werden. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,001$).

5.5.4. Therapie

24,7% (82 von 332) der Patienten wurden nach der Tumorerstdiagnose einer R0-Resektion unterzogen, der Großteil mit 75,3% (250 von 332) jedoch einer anderen, nicht kurativen, Therapie. Bei der Gesamtheit der Langzeitüberleber waren es 77,3% (17 von 22), die sich kurativ therapieren ließen. Bei den Kurzzeitüberlebenden betrug die Rate der R0-Resektionen 21,0%. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p<0,01$).

5.6. Fernmetastasen bei Erstdiagnose

30,1% (497 von 1650) der untersuchten Patienten hatten bei Erstdiagnose des Tumors bereits Fernmetastasen. 96,8% (481 von 497) verstarben innerhalb der nächsten 5 Jahre. Von den 69,9% (1153 von 1650) der Patienten, die bei Erstdiagnose keine Fernmetastasen hatten, sind 81,0% (934 von 1153) der Patienten innerhalb der nächsten 60 Monate verstorben. Dieser Unterschied im Langzeitüberleben mit und ohne Fernmetastasen ist statistisch signifikant ($p < 0,05$).

5.7. Zweitereignisse der Langzeitüberleber

Zweitereignisse wurden von mir definiert als das Auftreten eines lokoregionären Rezidivs (Lokalrezidiv), das Auftreten von Fernmetastasen und das Auftreten eines malignen Zweittumors. Hier wurden jedoch nur die Zweitereignisse berücksichtigt, die nach 5 Jahren tumorfreien Überlebens auftraten. Der Anteil von lokoregionären Rezidiven, Fernmetastasen und malignen Zweittumoren, der innerhalb der ersten 5 Jahre auftrat, wurde nicht untersucht.

Bei 31 Patienten, die mindestens 60 Monate ohne Anhalt auf einen Tumor lebten, traten im Anschluss 42 Zweitereignisse auf. Es kam auch vor, dass bei mehreren Patienten mehrere Zweitereignisse auftraten, die jedoch einzeln gezählt wurden. 83,3% (35 von 42) dieser Zweitereignisse traten zwischen dem 6. und dem 10. Jahr auf, 16,7% (7 von 42) nach dem 10. Jahr. Von 42 Zweitereignissen waren 20 lokoregionäre Rezidive, davon das späteste nach 204 Monaten (im 17. Jahr nach der Tumorerst-diagnose). 16 Ereignisse waren Fernmetastasen, wovon das späteste nach 221 Monaten (im 19. Jahr nach der Tumorerst-diagnose) auftrat (Abbildung 17). Des Weiteren traten 6 unabhängige maligne Zweittumore auf. Darunter waren 2 Malignome der Niere, 2 maligne Melanome, ein Adenokarzinom des Kolons und ein Bronchialkarzinom.

Bei 10 Patienten kam es zu einem lokoregionären Rezidiv mit Fernmetastasen. Eine Patientin bekam nach einem Lokalrezidiv noch einen unabhängigen Zweittumor. Die Zweittumore heraus gerechnet hatten 26 Personen ein Lokalrezidiv, Fernmetastasen oder beides. Davon konnten 9 erneut kurativ therapiert werden. Hier waren am Ende der Nachbeobachtung 12 am Leben, 14 erlagen ihrer Krankheit.

Verteilung der Zweitereignisse

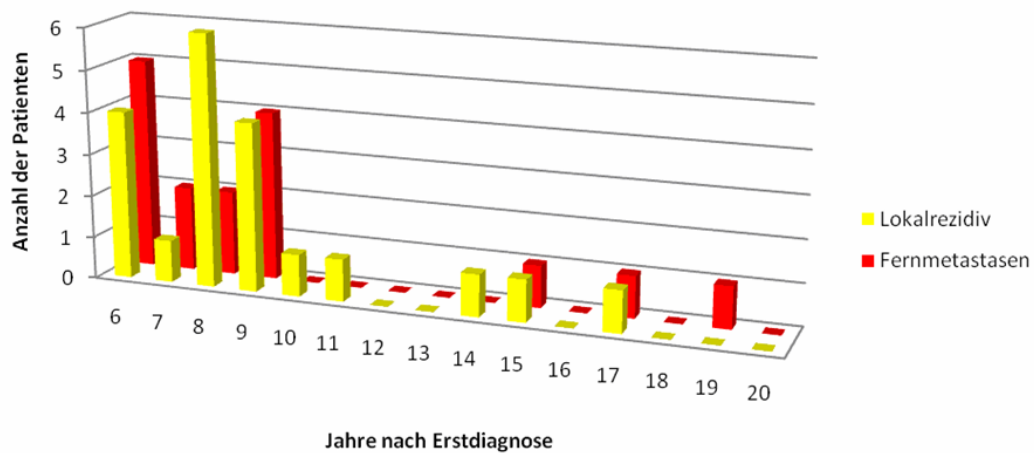


Abbildung 17: Verteilung der Zweitereignisse (ohne Zweittumore) nach Jahren

5.7.1. Ösophagus

Von 20 Patienten, die länger als 5 Jahre überlebten, hatten 16 Patienten bei Ende der Nachbeobachtung keinen Anhalt auf einen Tumor. 3 Patienten bekamen nach 5 tumorfreien Jahren ihr Zweitereignis, ein Patient davor.

10,0% (2 von 20) der Patienten, die nach einem malignen Geschehen des Ösophagus länger als 5 Jahre überlebt haben, bekamen danach ein Lokalrezidiv. Ein Patient mit Plattenepithelkarzinom erkrankte nach 75 Monaten an einem Lokalrezidiv, ein anderer mit Adenokarzinom nach 157 Monaten. Der Patient, der 75 Monate nach der Erkrankung die Diagnose gestellt bekam, wurde mittels einer Radiochemotherapie behandelt. Er verstarb 5 Monate nach der Rezidivdiagnose. Eine kurative Mukosaresektion erhielt der Patient, bei dem nach 157 Monaten ein Lokalrezidiv diagnostiziert wurde. Dieser Patient ist mehr als 2 Jahre nach dem Rezidivereignis tumorfrei am Leben.

Bei einem Patienten wurde nach 119 Monaten ein malignes Melanom der Haut diagnostiziert.

5.7.2. Magen

Von 138 Patienten, die länger als 5 Jahre lebten, hatten 108 Patienten am Ende der Nachbeobachtung keinen Anhalt auf einen Tumor. 16 Patienten bekamen nach 5 tumorfreien Jahren ihr Zweitereignis, 14 Patienten davor.

Tabelle 2: Lokalrezidive/Fernmetastasen bei Patienten mit malignem Magentumor

| Zweit - ereignis | Datum PT | Datum RE | Jahre nach PT | Lokalisation FM | Behandlung | Life – Status |
|-------------------------|-----------------|-----------------|----------------------|------------------------|-------------------|----------------------|
| FM | Mai 96 | Jul 01 | 5,2 | Lunge, Gehirn | palliativ | Tot 17 Mo. Tu. |
| FM | Mai 93 | Okt 98 | 5,4 | Leber | palliativ | Tot 31 Mo. Tu. |
| FM | Sep 98 | Feb 04 | 5,4 | Ovar | OP | Tot 8 Mo. Tu. |
| LR | Nov 94 | Jun 00 | 5,6 | | Chemotherapie | Tot 4 Mo. Tu. |
| FM | Nov 94 | Jun 00 | 5,6 | Leber | Chemotherapie | Tot 4 Mo. Tu. |
| LR | Jun 81 | Apr 87 | 5,8 | | OP | Lebt 252 Mo. NED |
| LR | Aug 96 | Nov 03 | 7,3 | | palliativ | Tot 1 Mo. Tu. |
| FM | Aug 96 | Nov 03 | 7,3 | Lunge | palliativ | Tot 1 Mo. Tu. |
| LR | Aug 97 | Dez 04 | 7,3 | | Chemotherapie | Tot 19 Mo. Tu. |
| FM | Aug 96 | Jan 04 | 7,4 | Colon | OP | Tot 29 Mo. Tu. |
| LR | Sep 95 | Jul 03 | 7,8 | | Chemotherapie | Lebt 35 Mo. NED |
| LR | Sep 96 | Okt 04 | 8,1 | | Chemotherapie | Tot 20 Mo. Tu. |
| LR | Jul 91 | Feb 00 | 8,6 | | Chemotherapie | Tot 9 Mo. Tu. |
| LR | Aug 96 | Mrz 06 | 9,6 | | Chemotherapie | Tot 3 Mo. Tu. |
| LR | Jul 96 | Jul 07 | 11,0 | | OP | Tot 2 Mo. Tu. |
| LR | Jun 88 | Mrz 03 | 14,8 | | OP | Tot 18 Mo. Tu. |
| FM | Jun 88 | Mrz 03 | 14,8 | Ovar | OP | Tot 18 Mo. Tu. |
| FM | Jun 81 | Jun 98 | 17,0 | Leber | Transplantation | Lebt 118 Mo. NED |
| LR | Apr 87 | Apr 04 | 17,0 | | Chemotherapie | Tot 24 Mo. Tu. |
| FM | Apr 87 | Sep 05 | 18,4 | Peritoneum | palliativ | Tot 7 Mo. Tu. |

FM = Fernmetastasen, LR = lokoregionäres Rezidiv, PT = Primärtumor, RE = Wiederauftreten von Tumor
 Tot XX Mo. Tu. = Patient ist XX Monate nach Diagnose des Zweitereignisses am Tumor verstorben
 Lebt XX Mo. NED = Patient lebt XX Monate nach Diagnose des Rezidivereignisses ohne Anhalt auf einen Tumor

Bei 8,0% (11 von 138) der Patienten trat im weiteren Verlauf ein Lokalrezidiv auf, das früheste nach 67, das späteste nach 204 Monaten. Therapiert wurde palliativ als auch kurativ. Den weiteren Verlauf nach dem Rezidivereignis zeigt Tabelle 2.

6,5% (9 von 138) der Patienten, die nach 60 Monaten der Tumorerstdiagnose noch am Leben waren, bekamen Fernmetastasen, das früheste Ereignis nach 62 Monaten, das späteste nach 221 Monaten. Behandlungen waren palliative Therapie, Chemotherapie, Transplantation und Operation (Tabelle 2).

2 Patienten erkrankten an einem malignen Zweittumor, ein Patient nach 74 Monaten an einem Bronchialkarzinom, ein anderer nach 96 Monaten an einem Adenokarzinom des Colons.

Die 20 direkten Zweitereignisse (Lokalrezidiv und Fernmetastasen) traten bei 14 Patienten auf. Hier konnten 4 erneut kurativ therapiert werden. Am Ende der Nachbeobachtung waren 2 der 14 Patienten am Leben, der Rest ist an den Folgen des Rezidivs verstorben, der früheste nach einem, der späteste nach 24 Monaten.

Histologisch betrachtet, hatten von diesen 14 Patienten 6 ein Adenokarzinom, 4 ein Siegelringzellkarzinom, 3 ein MALT-Lymphom und eine Patientin ein Leiomyosarkom.

5.7.2.1. Einzelfallanalyse bei ausgewählten Patienten

Bei einem Patienten, der im August 1996 an einem Adenokarzinom des Magens erkrankte, wurden im Januar 2004 Fernmetastasen im Kolon diagnostiziert. Nach anschließender erfolgreicher kurativer Therapie bekam er im März 2006 ein Lokalrezidiv seines Primärtumors, welches nur noch mit einer palliativen Chemotherapie behandelt wurde und der Patient verstarb nach 3 Monaten.

Bei einer anderen Patientin wurde im Juni 1981 ein im Magen seltenes Leiomyosarkom diagnostiziert. Nach anschließender Therapie bekam sie im April 1987 ein Lokalrezidiv. Nach erneuter erfolgreicher operativer Therapie war sie zunächst beschwerdefrei. Im Juni 1998, 204 Monate nach der Tumorerstdiagnose, wurden dann Lebermetastasen des Primärtumors gefunden. Die Patientin wurde erfolgreich lebertransplantiert und war im April 2008 ohne Anhalt auf einen Tumor am Leben.

Einer anderen Patientin, die im Juni 1988 ein Siegelringzellkarzinom diagnostiziert bekam, erkrankte erst 177 Monate später an einem Lokalrezidiv mit Fernmetastasen im Ovar. Beides wurde mit einer Operation behandelt. Die Patientin verstarb nach eineinhalb Jahren an ihrem Rezidiv.

Ebenfalls an einem Siegelringzellkarzinom erkrankte ein Patient im April 1987. Auch er bekam ein Lokalrezidiv und Fernmetastasen, die gleichfalls sehr spät auftraten. Das Lokalrezidiv wurde nach 204 Monaten (17 Jahren) diagnostiziert und mit einer Polychemotherapie behandelt. Weitere 17 Monate später wurde dann eine Tumoraussaat im Peritoneum diagnostiziert. Nach palliativer Therapie verstarb der Patient 7 Monate später.

5.7.3. Leber

Von 44 Patienten, die länger als 5 Jahre überlebten, hatten 33 Patienten bei Ende der Nachbeobachtung keinen Anhalt auf einen Tumor. 5 Patienten bekamen nach 5 tumorfreien Jahren ihr Zweitereignis, 6 Patienten davor.

Von den Patienten, die 5 Jahre nach Diagnose und primärer Therapie eines malignen Lebergeschehens noch am Leben waren, bekamen 6,8% (3 von 44) ein lokoregionäres Rezidiv. Diese traten nach 61, 89 und 108 Monaten auf. Alle 3 wurden mit Chemotherapie behandelt (Tabelle 3). Ein Patient verstarb 11 Monate nach der Diagnose des lokoregionären Rezidivs, die anderen haben bisher mindestens 23 Monate überlebt.

Bei 4,5% (2 von 44) der Patienten wurden Fernmetastasen des primären malignen Lebertumors nach 5 Jahren diagnostiziert. Einer Patientin konnten Fernmetastasen im Uterus nachgewiesen werden, die mit anschließender Operation therapiert wurde. Fernmetastasen im 2. und 3. Lendenwirbelkörper konnten bei dem anderen Patienten diagnostiziert werden. Auch dieser wurde mit einer Operation behandelt und war am Ende der Nachbeobachtung am Leben (Tabelle 3).

Tabelle 3: Lokalrezidive/Fernmetastasen bei Patienten mit malignem Lebertumor

| Zweit - ereignis | Datum PT | Datum RE | Jahre nach PT | Lokalisation FM | Behandlung | Life - Status |
|------------------|----------|----------|---------------|-----------------|---------------|---------------------|
| LR | Jun 01 | Jul 06 | 5,1 | | Chemotherapie | Tot 11 Mo. Tu. |
| FM | Mrz 98 | Mai 04 | 6,2 | Uterus | OP | Lebt 36 Mo. NED |
| LR | Mrz 98 | Aug 05 | 7,4 | | Chemotherapie | Lebt 36 Mo. mit Tu. |
| LR | Mai 96 | Mai 05 | 9,0 | | Chemotherapie | Lebt 23 Mo. mit Tu. |
| FM | Mai 96 | Mai 05 | 9,0 | Wirbelsäule | OP | Lebt 23 Mo. mit Tu. |

FM = Fernmetastasen, LR = lokoregionäres Rezidiv, PT = Primärtumor, RE = Wiederauftreten von Tumor
 Tot XX Mo. Tu. = Patient ist XX Monate nach Diagnose des Zweitereignisses am Tumor verstorben
 Lebt XX Mo. NED = Patient lebt XX Monate nach Diagnose des Rezidivereignisses ohne Anhalt auf einen Tumor
 Lebt XX Mo. mit Tu. = Patient lebt XX Monate nach Diagnose des Rezidivereignisses mit Tumor

Bei einem Patienten wurde ein unabhängiger Zweittumor in Form eines malignen Melanoms nach 109 Monaten diagnostiziert.

Die 5 direkten Zweitereignisse verteilten sich auf insgesamt 4 Patienten. Histologisch betrachtet kamen bei diesen Patienten dreimal ein hepatozelluläres Karzinom und einmal ein neuroendokriner Tumor vor.

5.7.4. Gallenblase/Gallenwege

Von 11 Patienten, die länger als 5 Jahre überlebten, hatten 7 Patienten am Ende der Nachbeobachtung keinen Anhalt auf einen Tumor. 4 Patienten bekamen nach 5 tumorfreien Jahren ihr Zweitereignis.

Ein Lokalrezidiv konnte bei einer Patientin nach 92 Monaten diagnostiziert werden. Diese Patientin war bereits 49 Monate nach der Hemihepatektomie des Gallenblasenkarzinoms wegen Lebermetastasen kurativ reoperiert worden. Das Lokalrezidiv wurde bei der Relaparatomie als inoperabel eingeschätzt, deshalb wurde die Patientin einer palliativen Therapie unterzogen. Des Weiteren entwickelte sie 12 Monate nach der Diagnose des Lokalrezidivs ein Nierenkarzinom. Sie verstarb letztlich 10 Monate später an ihrem Primärtumor.

2 weitere Patienten bekamen Fernmetastasen. Davon wurden bei einer Patientin nach 78 Monaten Tumorabsiedlungen in der Lunge festgestellt, die eine chirurgische Intervention veranlasste. Der letzte Kontakt zu dieser Patientin war bei ihrer Entlas-

sung aus der stationären Behandlung nach der Lungenresektion, sodass das Überleben nach der Diagnose des Zweitereignisses noch zu beantworten wäre. Ein anderer Patient hatte Fernmetastasen in der Lunge und in der Bauchwand, die nach 106 Monaten auftraten. Auch hier schloss sich ein kurativer Versuch mit Tumorresektion an. Der Patient verstarb 7 Monate nach der Diagnose seiner Fernmetastasen am Tumor.

Außer der bereits oben beschriebenen Patientin erkrankte noch ein weiterer Patient nach 93 Monaten an einem Nierentumor.

Alle 4 Patienten hatte histologisch ein Adenokarzinom.

5.7.5. Pankreas

Von 22 Patienten, die länger als 5 Jahre überlebten, hatten 18 Patienten am Ende der Nachbeobachtung keinen Anhalt auf einen Tumor. 3 Patienten bekamen nach 5 tumorfreien Jahren ihr Zweitereignis, ein Patient davor.

13,6% (3 von 22) der Patienten, die 60 Monate nach der Behandlung eines malignen Pankreastumors noch am Leben waren, bekamen ein Lokalrezidiv. Diese traten nach 65, 94 und 100 Monaten auf. 2 Patienten wurden mit Sandostatin therapiert. Ein anderer Patient wurde chirurgisch nachreseziert.

Alle 3 Patienten mit lokoregionären Rezidiven bekamen auch Fernmetastasen. Bei 2 Patienten wurde sie zeitgleich zum Lokalrezidiv entdeckt (nach 65 und 100 Monaten), beim dritten 7 Monate (insgesamt nach 101 Monaten) später. Therapiert wurde mit Sandostatin, Chemotherapie, Interferon und einer kurativen Operation. Alle 3 Patienten waren bei Abschluss der Nachbeobachtung noch am Leben (Tabelle 4).

Tabelle 4: Lokalrezidive/Fernmetastasen bei Patienten mit malignem Pankreastumor

| Zweit - ereignis | Datum PT | Datum RE | Jahre nach PT | Lokalisation FM | Behandlung | Life - Status |
|---------------------|-------------|-------------|------------------|--------------------|------------------------------|---------------------|
| LR | Mai 96 | Okt 01 | 5,4 | | Sandostatin | Lebt 76 Mo. mit Tu. |
| FM | Mai 96 | Okt 01 | 5,4 | Leber | Sandostatin | Lebt 76 Mo. mit Tu. |
| LR | Mai 99 | Mrz 07 | 7,8 | | Sandostatin | Lebt 13 Mo. mit Tu. |
| LR | Jul 99 | Nov 07 | 8,3 | | OP | Lebt 1 Mo. mit Tu. |
| FM | Jul 99 | Nov 07 | 8,3 | Leber | Chemotherapie, OP | Lebt 1 Mo. mit Tu. |
| FM | Mai 99 | Okt 07 | 8,4 | Leber | Sandostatin, In- terferon | Lebt 6 Mo. mit Tu. |

FM = Fernmetastasen, LR = Lokoregionäres Rezidiv, PT = Primärtumor, RE = Wiederauftreten von Tumor
Lebt XX Mo. mit Tu. = Patient lebt XX Monate nach Diagnose des Rezidivereignisses mit Tumor

Wie oben bereits erwähnt, kamen die 6 Zweitereignisse bei 3 Patienten vor. Bei jedem wurden sowohl ein Lokalrezidiv als auch Fernmetastasen diagnostiziert.

Histologisch hatten 2 Patienten einen gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumor und ein Patient ein Azinuszellkarzinom.

6. Diskussion

6.1. Ösophagus

Wir untersuchten in dieser Arbeit 210 Patienten, die an einem malignen Ösophagustumor erkrankten. Mit einer Gesamt-5-Jahres-Überlebensrate von 9,5%, unabhängig von Histologie, Tumorstadium, Therapie, Alter, Geschlecht, Rasse oder sozialem Status, liegen wir in dem Bereich anderer Studien (Parrilla Paricio et al. 1994). Eine große Studie (Morita et al. 2008) zeigt, dass die 5-Jahres-Überlebensrate bei R0-resezierten Patienten 37,6%, bei R1- oder R2-resezierten Patienten allerdings nur noch 7,9% beträgt. Der Fakt, dass in unserer Arbeit nur 29,0% aller Patienten R0-reseziert wurden, aber gleichzeitig 75,0% der Patienten, die mindestens 5 Jahre überlebt haben eine kurative R0-Resektion bekamen, zeigt die Wichtigkeit dieser Therapie hinsichtlich der Überlebenszeit. Entgegen der oben aufgestellten Hypothese überlebten einige Patienten, die nicht R0-reseziert wurden doch länger als 5 Jahre. Auch Morita et al. konnten zeigen dass Langzeitüberleben bei nicht R0-resezierten Patienten möglich ist (Morita et al. 2008).

Eine andere Untersuchung (Omundsen et al. 2007) zeigte weiterhin, dass die T-Kategorie die Überlebenszeit beeinflusst. Während Frühkarzinome (pTis, pT1) eine exzellente 5-Jahres-Überlebensrate von 100,0% aufweisen konnten, überlebten nur 8,0% aller T4-Tumor-Patienten länger als 60 Monate.

Besonders gering war in dieser Arbeit das Langzeitüberleben mit Fernmetastasen bei Erstdiagnose. Nur einer von 41 Patienten konnte länger als 5 Jahre leben. Hier darf die Diagnose infrage gestellt werden, ob überhaupt Fernmetastasen vorlagen. Selbst wenn dieser Patient sich bereits im Tumorstadium IV bei Erstdiagnose befand, ist ein kausaler Zusammenhang nicht zu erkennen.

Hinsichtlich der Histologie zeichnete sich in den letzten Jahrzehnten in Industrieländern ein Wechsel an der Spitze der diagnostizierten Tumorentitäten ab. Während in der Vergangenheit das Plattenepithelkarzinom, bedingt durch Tabak und Alkohol, die führende Tumorphistologie des malignen Ösophaguskarzinoms war, so wird heutzutage immer häufiger ein Adenokarzinom diagnostiziert (Blot et al. 1991). Neben Tabakprodukten und hochprozentigem Alkohol spielt vor allem die Adipositas in der Entstehung eine wichtige Rolle (Vaughan et al. 1995). In Ländern mit einer hohen

Inzidenz von Ösophaguskarzinomen, wie beispielsweise China, ist aber nach wie vor das Plattenepithelkarzinom führend. In dieser Studie war das Plattenepithelkarzinom mit 70,0% aller Tumorentitäten am häufigsten. Hingegen wurde nur bei 20,5% der Patienten ein Adenokarzinom diagnostiziert. Andere histologische Tumorformen, wie Karzinoide oder Sarkome, waren Raritäten. Betrachtet man die Histologie der Langzeitüberleber, erkennt man eine Verschiebung der Tumorentitäten zugunsten des Adenokarzinoms, was mit einer Prognoseverbesserung einhergeht. So haben Patienten, die 5 Jahre überlebt haben, zu 40,0% ein Adeno- und nur zu 55,0% ein Plattenepithelkarzinom. Anders ausgedrückt, nur 7,5% der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom überlebten die nächsten 5 Jahre, bei Patienten mit einem Adenokarzinom waren es immerhin 18,6%. In der Literatur findet man bezüglich der Prognose zwischen den beiden Tumorhistologien unterschiedliche Auffassungen. Veröffentlicht wurden Vorteile (Siewert et al. 2001), Nachteile (Lee et al. 2009) und gleiche Ergebnisse (Lieberman et al. 1995) bezüglich der Prognose von Adenokarzinome gegenüber Plattenepithelkarzinome, sodass die Tumorhistologie nicht als unabhängiger Parameter des Ösophaguskarzinoms anzusehen ist.

In dieser Arbeit konnten wir keinen Prognosevorteil für jüngere Patienten, d.h. Patienten die das siebzigste Lebensjahr noch nicht vollendet haben, feststellen. Dies lag auch daran, dass nur 5,2% aller untersuchten Patienten eines Ösophaguskarzinoms älter als 70 Jahre waren. Von diesen lebte keiner länger als 5 Jahre nach der Erstdiagnose. Da mit zunehmendem Alter das Risiko für eine chirurgische Therapie des Ösophagus steigt, muss die Erwartungshaltung hinsichtlich der Überlebenszeit in dieser Gruppe gesenkt werden. Alle 20 Patienten, die mindestens 60 Monate überlebten, waren bei Therapiebeginn jünger als 70 Jahre. Aufgrund der geringen Anzahl der Langzeitüberleber stellt dies aber keinen unabhängigen Prognosefaktor dar. Bonavina et al. stellten fest, dass das Alter bei der Erstdiagnose keinen Unterschied in der 5-Jahres-Überlebensrate darstellt, wenngleich er die Grenze zwischen alten und jungen Patienten bei 65 Jahren zog (Bonavina et al. 2003).

Das Ösophaguskarzinom betrifft überwiegend Männer. Auch in dieser Untersuchung waren mit 88,0% deutlich mehr Männer als Frauen betroffen. Ähnliche Zahlen findet man auch in anderen Studien (Daly et al. 2000, Liu et al. 2008, Vaughan et al. 1995). Hinsichtlich der Überlebenszeit gibt es keinen Unterschied zwischen beiden Geschlechtern. 9,7% der Männer und 8,0% der Frauen überlebten mindestens 60 Mo-

nate nach der Erstdiagnose, sodass in dieser Arbeit das Geschlecht keinen Prognosefaktor für Langzeitüberleben darstellt.

6.2. Magen

In dieser Studie überlebten 25,0% aller Patienten mit einem malignen Magentumor länger als 5 Jahre.

Die M-Kategorie war ein unabhängiger Prognosefaktor für das Langzeitüberleben, da von 174 Patienten, die bei Erstdiagnose Fernmetastasen hatten, 93,7% (163 von 174) innerhalb der ersten 5 Jahre verstarben und nur 6,3% (11 von 174) länger lebten.

Ebenfalls war die Therapie ein prognostischer Faktor. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei R0-resezierten Patienten lag bei 37,0%. Im Vergleich dazu konnten nur 12,0% der nicht R0-resezierten Patienten länger als 5 Jahre leben. Damit wurde wiederum die These widerlegt, dass kein Patient, der nicht R0-reseziert länger als 5 Jahre überlebt hat. In dieser Arbeit habe ich den T- und den N-Status nicht untersucht. Jedoch ist das Erkennen eines Frühkarzinoms, wenn es sich noch auf Mukosa und Submukosa beschränkt, für die Langzeitprognose entscheidend (Yuasa und Nimura 2005). Dies trifft ebenfalls auf den Lymphknotenstatus zu (Sivins et al. 2009).

Histologisch betrachtet, ist das Adenokarzinom der häufigste maligne Tumor im Magen (Kelley und Duggan 2003). Auch in dieser Untersuchung trat es mit 70,0% am häufigsten auf. Mit knapp 13,0% stellen die Siegelringzellkarzinome die zweitgrößte Tumorentität dar. Alle anderen Entitäten traten nur sporadisch auf. In der Betrachtung der Langzeitüberleber erkennt man jedoch einen deutlichen Wechsel in der Tumorphistologie. Zwar war das Adenokarzinom mit 51,0% immer noch die häufigste Tumorphistologie, jedoch verschob sich das Verhältnis zugunsten der MALT- und GIST-Tumore. Der Fakt, dass 74,0% aller Patienten mit einem MALT-Lymphom und 65,0% aller Patienten mit einem GIST-Tumor mindestens 5 Jahre überlebten, zeigt, dass diese eher seltenen Tumore eine deutlich bessere Prognose haben. Das liegt daran, dass MALT-Lymphome, die zu über 90,0% aus einer *Helicobacter pylori*-Gastritis hervorgehen (Stolte et al. 2002), zu den sogenannten „Low-grade“-Tumoren gehören, welche durch langsames Wachstum und seltene Metastasierung besser zu therapieren sind. Auch eine *Helicobacter pylori*-Eradikation im Frühstadium des

MALT-Lymphoms kann zu einer Ausheilung der Erkrankung führen (Yoon et al. 2004). Die GIST-Tumore des Magens sind die häufigsten Weichteiltumore des Gastrointestinaltraktes. Sie haben eine bessere Prognose als die Adenokarzinome. In den meisten Studien wurden nur Prognosen zur Gesamtheit der GIST-Tumore gefunden, unabhängig der Lokalisation. Eine Studie über 200 Patienten, mit einem gastrointestinalen Stromatumor, von denen 78 im Magen lokalisiert waren, zeigte, dass 54,0% aller Patienten 5 Jahre überleben konnten (DeMatteo et al. 2000). Eine Untersuchung aus Jena zeigt für GIST-Tumore, die zur Hälfte im Magen lokalisiert waren, eine 5-Jahres-Überlebensrate von 76,0% (Richter et al. 2008).

Das Alter war ein prognostisch signifikanter Faktor für das Langzeitüberleben. Nur knapp 20,0% der Patienten, die über 70 Jahre alt waren, lebten länger als 5 Jahre, bei den unter 70-Jährigen waren es immerhin 28,0%. Die Literaturrecherche gestaltete sich als problematisch, da viele Autoren andere Einteilungen hinsichtlich junger und alter Patienten wählten und deswegen der Vergleich mit anderen Studien kompliziert ist.

Magenkarzinome hatten deutlich mehr Männer als Frauen, wobei es hinsichtlich des Langzeitüberlebens zwischen beiden Geschlechtern keinen Unterschied gab. Bei beiden Geschlechtern lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei nahezu 25,0%. Schafmayer et al. kam ebenfalls zu dem Schluss, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern hinsichtlich des Langzeitüberlebens gibt (Schafmayer et al. 2007).

6.3. Leber

In dieser Arbeit wurden 313 Patienten mit einem primären malignen Lebertumor untersucht, von denen nur 14,1% (44 von 313) länger als 5 Jahre überlebten.

Die häufigsten primären Lebertumore sind die hepatozellulären Karzinome, gefolgt von den Cholangiokarzinomen. Andere Tumore, wie Hepatoblastome und Lebersarkome, sind Raritäten und treten nur selten auf (Ikai et al. 2007). Auch in dieser Arbeit waren hepatozelluläre Karzinome die Mehrheit aller Tumore. Sie kamen in 43,5% aller Fälle vor. Cholangiokarzinome traten in knapp 16,0% der Fälle auf. Bei 38,3% aller Patienten lag keine histologische Sicherung vor. Hier ist davon auszugehen, dass die Patienten aufgrund eines fortgeschrittenen Tumors nur noch palliativ be-

handelt werden konnten und die histologische Sicherung keinen Einfluss auf die Therapie nahm. Der Fakt, dass nur 4,2% der Patienten ohne histologische Sicherung mindestens 5 Jahre überlebten, bestätigt die Annahme einer palliativen Behandlung mit schlechter Prognose. Da es sich laut Ikai et al. bei einem primären Lebertumor in über 90,0% aller Fälle um ein hepatozelluläres Karzinom handelt, ist davon auszugehen, dass auch die Mehrzahl unserer histologisch nicht gesicherten Tumore dieser Kategorie angehören (Ikai et al. 2007).

Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom hatten mit 21,3% eine geringfügig bessere Wahrscheinlichkeit die nächsten 5 Jahre zu überleben als Patienten mit einem Cholangiokarzinom (14,3%). Auch in der Literatur findet man für hepatozelluläre Tumore bessere Prognosen als für Cholangiokarzinome oder Mischformen aus beiden Tumoren (Lee et al. 2006). Mit knapp 15,0% Langzeitüberleben für Patienten mit Cholangiokarzinom liegen wir in dem Bereich anderer Studien (Ikai et al. 2007, Zhou et al. 2009). Das Langzeitüberleben bei hepatozellulären Tumoren war in dieser Arbeit mit 21,3% geringer als es beispielweise von Zhou beschrieben wurde (Zhou et al. 2009). Dort war nach 5 Jahren noch jeder dritte Patient am Leben.

Wie bei den voran gegangenen Organen war auch hier die Therapie entscheidend für die Langzeitprognose. So haben Patienten, die sich einer Operation unterzogen, bessere Langzeitüberlebenschancen als Patienten, die sich nur einer lokalen ablativen Therapie unterzogen und nochmals bessere Langzeitüberlebenschancen als Patienten, die sich einer transarteriellen Chemoembolisation unterzogen (Ikai et al. 2007). Alle anderen Tumorarten stellen wegen ihrem geringen Auftreten keine Grundlage zur Diskussion dar.

Patienten die bei der Erstdiagnose schon Fernmetastasen aufwiesen, überleben in der Regel nicht länger als 5 Jahre. Von 30 Patienten war nur einer nach 60 Monaten noch am Leben. Dass Patienten, mit Fernmetastasen bei Erstdiagnose, eine schlechte Prognose besitzen, konnte ebenfalls in einer koreanischen Studie nachgewiesen werden, in der Patienten mit hepatozellulären Karzinomen im Stadium IVb eine 3- Jahres-Überlebensrate von nur 5,0% hatten (Park et al. 2006).

Die Rate von 14,1% an Langzeitüberlebenden lässt sich durch den geringen Anteil an kurativ therapierten Patienten erklären. So wurde nur jeder vierte Patient kurativ therapiert, d.h. entweder R0-reseziert oder transplantiert.

In einer Vielzahl von Fällen tritt auch bei kurativ therapierten Patienten zu einem späteren Zeitpunkt ein Rezidiv des Lebertumors auf (Hanazaki et al. 2000). In dieser Arbeit wurden jedoch über 77,0% der Patienten, die länger als 5 Jahre überlebt haben, R0-reseziert oder transplantiert und damit wurde bestätigt, dass eine kurative Therapie mit einer Verbesserung des Langzeitprognose einhergeht.

In dieser Arbeit überlebten junge Patienten statistisch signifikant länger als Ältere. Hier ist zu berücksichtigen, dass ältere Patienten häufiger unter Komorbiditäten leiden als jüngere und selten Patienten über 70 Jahre eine Lebertransplantation erhalten. Kawano et al. fand beispielsweise keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen jüngeren (< 65 Jahren) und älteren (> 65 Jahren) Patienten hinsichtlich der 5-Jahres-Überlebensrate (Kawano et al. 2009). Shimozawa und Hanazaki hingegen beschrieben ein längeres Überleben ihrer jüngeren Patientengruppe (<60 Jahre), die sich jedoch nicht statistisch signifikant von der älteren Gruppe (>60 Jahren) unterscheiden konnte (Shimozawa und Hanazaki 2004). Von Patient zu Patient sollte immer wieder neu entschieden werden und das Alter nicht zwangsläufig als Kontraindikation einer OP gelten. So gibt es ältere Patienten, die weniger Nebenerkrankungen haben und einen deutlich besseren physischen und psychischen Zustand aufweisen, somit Erkrankung und Therapie besser verkraften als jüngere.

Bei unseren Patienten überlebten Frauen statistisch signifikant länger als Männer. 21,3 % der Frauen lebten länger als 5 Jahre, bei den Männern waren es nur 11,2%. Ein möglicher Grund könnte die Annahme sein, dass Frauen bei Beschwerden früher zum Arzt gehen, Männer Beschwerden häufig nicht so ernst nehmen und die Rolle des starken Geschlechts unterstreichen möchten. Sicherlich auch entscheidend ist, dass der Anteil der alkoholtoxischen Leberzirrhosen bei Männern höher ist als bei Frauen (Bundesamt 2009). Auch wenn unsere Zahlen einen deutlichen Unterschied erkennen lassen, gibt es Studien, in denen kein Prognosevorteil hinsichtlich des verlängerten Überlebens beschrieben wurde (Shimozawa und Hanazaki 2004, Wayne et al. 2002).

6.4. Gallenblase/Gallenwege

Das Langzeitüberleben unserer Patienten mit Malignomen der Gallenblase und Gallenwege war schlecht. Von 244 Patienten lebten nur 11 länger als 5 Jahre nach der Erstdiagnose. Eine große Studie in Japan konnte zeigen, dass nach Tumorresektion 5-Jahres-Überlebensraten bei Patienten unter 50 Jahren von bis zu 38,0% möglich sind. Patienten über 79 Jahre lebten in dieser Studie nur in 21,0% der Fälle länger als 60 Monate (Kayahara und Nagakawa 2007). Auch in unserer Arbeit konnten wir zeigen, dass jüngere Patienten eine deutlich bessere Prognose hatten. Kein Patient über 70 Jahre lebte länger als 5 Jahre, obwohl diese Gruppe knapp 30,0% aller Patienten darstellte. Weiterhin konnten Kayahara und Nagakawa beschreiben, dass Frauen ein signifikant besseres Langzeitüberleben hatten als Männer (Kayahara und Nagakawa 2007), dies zeigte auch eine andere Studie (Coburn et al. 2008). In dieser Arbeit konnte jedoch kein Unterschied zwischen beiden Geschlechtern hinsichtlich des Langzeitüberlebens gefunden werden. Beide Geschlechter lagen in der 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 4,0 und 5,0%. Dennoch konnte eine Studie zeigen, dass auch bei Langzeitüberlebensraten von knapp einem Viertel aller Patienten kein geschlechtsspezifischer Unterschied besteht (Liang et al. 2008).

Bei den malignen Tumoren der Gallenblase und des Gallenganges war das Adenokarzinom die häufigste Tumorentität. Plattenepithelkarzinome, neuroendokrine Tumore und Siegelringzellkarzinome waren Raritäten. In 48 Fällen, in denen keine Tumorphistologie gefunden wurde, ist auch hier davon auszugehen, dass aufgrund einer weit fortgeschrittenen Erkrankung diese nicht durchgeführt wurde, da sich keine therapeutische Konsequenz ergeben würde. Hier wird angenommen, dass es sich in der Mehrzahl der Fälle ebenfalls um ein Adenokarzinom handelt. Aufgrund der Tatsache, dass primäre Gallenblasentumore zu einem sehr späten Zeitpunkt diagnostiziert werden (Kayahara und Nagakawa 2007), liegt der Schluss nahe, dass die histologisch unbestimmten Fälle palliativ therapiert wurden sind. Alle Patienten, die länger als 5 Jahre überlebten, hatten auch eine Histologie.

Nur ein Patient, der bei Erstdiagnose Fernmetastasen hatte, lebte länger als 60 Monate. Von 244 Patienten hatten bereits 107 bei Erstdiagnose Fernmetastasen. Dies zeigt, dass maligne Erkrankungen der Gallenblase und Gallenwege sehr lange asymptomatisch bleiben und damit erst sehr spät diagnostiziert werden, bei gleich-

zeitig früher Metastasierung. Dass von 107 M1-therapierten Patienten nur einer länger als 5 Jahre lebte, bestätigt die Annahme, dass Tumore im Stadium IVb eine sehr schlechte Prognose haben. Dies konnten auch andere Studien verdeutlichen, in denen M1-therapierte Patienten nicht überlebten (Liang et al. 2008), oder nur eine 5-Jahres-Überlebensrate von 2,0% aufzeigten (Kayahara und Nagakawa 2007).

Die Vorstellung der Patienten in späten Tumorstadien ist dem langen asymptomatischen Krankheitsverlauf geschuldet. Deswegen verwundert es auch nicht, dass nur 18,4% aller Patienten R0-reseziert werden konnten, da viele Patienten oft in einem Stadium kamen, in denen diese Therapie nicht mehr angeboten werden konnte. Dass jedoch eine R0-Resektion die Prognose entscheidend verbessert, zeigt das Ergebnis, dass von unseren 11 Langzeitüberlebenden 10 R0-reseziert wurden. Schauer et al. konnten R0-Resektionsraten von 35,5% aufweisen, jedoch wurden auch in dieser Arbeit die meisten Patienten (57,5%) überwiegend einer palliativen R2-Resektion unterzogen (Schauer et al. 2001). Auch hier konnte gezeigt werden, dass R0-resezierte Patienten eine deutlich bessere Prognose haben. In der Arbeit von Liang et al. überlebten 60,0% aller R0-resezierten Patienten länger als 5 Jahre, nicht R0-resezierte hingegen nur in 6,0% der Fälle (Liang et al. 2008).

6.5. Pankreas

Tumore des Pankreas lassen sich in 2 große Gruppen unterteilen. Die am häufigsten vorkommenden exokrinen Tumore, zu denen das Adenokarzinom zählt und die seltenen endokrinen Tumore, mit Insulinom, Gastrinom (Zollinger-Ellison-Syndrom), Glukagonom, Somatostatinom, VIPom (Verner-Morrison-Syndrom).

Adenokarzinome des Pankreas treten am häufigsten auf, die 5-Jahres-Überlebensrate ist mit 5,0% (Jemal et al. 2007) nach wie vor schlecht. In dieser Arbeit trat das Adenokarzinom mit einer Häufigkeit von 61,4% auf. Jedoch wurde auch hier bei 94 von 332 Patienten der Tumor nicht histologisch untersucht, mit der Vermutung, dass man auch hier aufgrund der weit fortgeschrittenen Erkrankung keine Histologie durchführte und den Patienten palliativ behandelte. Die 5-Jahres-Überlebensrate war mit 4,9% in dem Bereich, den Jemal et al. veröffentlicht hatten (Jemal et al. 2007). Maligne endokrine Tumore des Pankreas, die nur 6,0% der Gesamtfälle darstellten, gingen im Vergleich zu den exokrinen Tumoren mit einem deutlich verbesserten Langzeitüberleben einher. So überlebten 52,4% (11 von 21) der

Patienten mit einem endokrinen Tumor mindestens 5 Jahre. Eine große Studie mit 3851 Patienten, die an einem neuroendokrinen Tumor des Pankreas erkrankt sind, hatte mit 59,3% ähnlich hohe 5-Jahres-Überlebensraten (Bilimoria et al. 2008). Bei Fendrich et al. lebten nach 5 Jahren sogar 81,0% der Patienten mit einem malignen neuroendokrinen Tumor (Fendrich et al. 2006). Die Feststellung, dass kein Patient, dessen Histologie nicht bestimmt wurde, länger als 5 Jahre überlebt hat, lässt den Schluss zu, dass sie sich einer palliativen Therapie unterzogen haben und somit die Histologie keine Relevanz hatte. Ich gehe aber davon aus, dass es sich in der Mehrzahl der Fälle um Patienten mit Adenokarzinom handelt, da endokrine Tumore nur 3,0% aller Pankreastumore darstellen (Fesinmeyer et al. 2005).

Bei Alter und Geschlecht konnte kein Prognosevorteil gefunden werden. Rund zwei Drittel der Patienten waren jünger als 70 Jahre. Zwar waren bei den Langzeitüberlebenden knapp 73,0% jünger als 70 Jahre, da aber insgesamt nur 22 Patienten länger als 5 Jahre überlebt haben, lässt sich eine sichere statistische Aussage nicht treffen. Auch Han et al. konnten in ihrer Arbeit keinen Überlebensvorteil jüngerer Patienten gegenüber älteren finden (Han et al. 2006), jedoch wurde die Grenze zwischen jung und alt bei 60 Jahren gesetzt, so dass exakte Vergleiche mit meinen Ergebnissen nicht möglich sind. Bilimoria et al. konnten jedoch bei den neuroendokrinen Tumoren des Pankreas Überlebensvorteile jüngerer Patienten zeigen. Die Aufteilung in Gruppen von unter 55 Jahren, 55-75 Jahren und über 75 Jahren erbrachte 5-Jahres-Überlebensraten von 67,6%, 53,6% und 40,8% (Bilimoria et al. 2008). In meiner Arbeit wurde jedoch nicht zwischen endokrinen und exokrinen Tumoren hinsichtlich des Alters unterschieden, da die Gruppe der endokrinen Tumore mit 21 Fällen sehr klein war, um sichere Aussagen zu treffen. Sicher lässt sich auch hier sagen, dass das Alter allein kein Kriterium sein sollte, einem Patienten eine operative Therapie zu verwehren.

An malignen Pankreastumoren erkrankten genauso viele Männer wie Frauen, dies konnte auch eine große amerikanische Studie mit 10612 Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas zeigen (Cress et al. 2006). Bei den endokrinen Tumoren des Pankreas ist die Verteilung zwischen Männern und Frauen ebenfalls ausgeglichen (Bilimoria et al. 2008). Zwar gab es bei den Langzeitüberlebenden fast doppelt so viele Frauen wie Männer, aber da es nur 22 von 332 Patienten waren, die länger als 60 Monate lebten, war diese Aussage statistisch nicht signifikant und somit kein

Prognosefaktor. Auch Cleary et al. hatte in seiner Analyse von 5-Jahres-Überleberrn von Adenokarzinomen keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern finden können (Cleary et al. 2004).

Häufig haben Patienten bei der Erstdiagnose bereits Tumorabsiedlungen im Körper. In einer großen amerikanischen Studie hatten mehr als 50,0% der über 10.000 Patienten bereits bei der Erstdiagnose Fernmetastasen (Cress et al. 2006). Auch in meiner Arbeit war der Teil der Patienten in Stadium IV mit knapp 44,0% hoch. Dass von 145 Patienten mit Fernmetastasen 143 innerhalb der ersten 5 Jahre verstarben, zeigt die schlechte Prognose, die diese Patienten haben. Bei Fernmetastasen eines neuroendokrinen Tumors sieht die Prognose besser aus. Wie Bilimoria et al. zeigen konnten, haben Patienten mit neuroendokrinen Tumoren und Fernmetastasen ebenfalls eine deutlich schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate als M0-Patienten (Bilimoria et al. 2008), jedoch war diese mit über 38,0% besser als die der exokrinen Tumore.

Auch bei den Pankreaskarzinomen haben sich Langzeitüberleber meist einer R0-Resektion unterzogen. Über 77,0% der Patienten, die länger als 60 Monate überlebten, wurden kurativ therapiert. Alle anderen wurden R1-, R2- oder palliativ behandelt. Dies zeigt wiederum die Notwendigkeit einer R0-Resektion hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Da aber knapp ein Viertel aller Patienten kurativ therapiert wurden, aber nur 6,6% aller Patienten länger als 5 Jahre lebten, wird deutlich, dass mikroskopisch freie Tumorränder nicht mit Heilung gleichzusetzen sind. Eine Studie konnte zeigen, dass Patienten, die R2-reseziert wurden, nicht 5 Jahre überleben, wohingegen R0-resezierte einen deutlich längeres Überleben hatten als R1-resezierte (Schnelldorfer et al. 2008).

In dieser Arbeit wurden jedoch nicht Tumorgröße, Tumorlokalisation, die Tumordifferenzierung und Art der adjuvanten Therapie untersucht.

6.6. Zweitereignisse der Langzeitüberleber

Ein Ziel dieser Arbeit war es, herauszufinden welche Zweitereignisse Patienten bekamen, die nach 5 Jahren klinisch gesund waren und bis dato noch kein lokoregionäres Rezidiv, Fernmetastasen oder Zweittumore hatten. Alle anderen Patienten, die einen Tumorrückfall, gleich welcher Art, vorher hatten, wurden in dieser Betrachtung ausgespart. Auch wenn die allgemeine Tumornachsorge nach 5 Jahren beendet ist, gelten Patienten, die diese tumorfrei überstanden haben, keineswegs als geheilt.

Insgesamt erkrankten 31 Patienten von 235, die länger als 5 Jahre überlebten, an einem Zweitereignis. 26 Personen an direkten Folgen ihres Ersttumors, Lokalrezidiv oder Fernmetastasen. 12 Patienten waren bei Ende der Datenauswertung noch am Leben. Der Fakt, dass von 42 Zweitereignissen 83,3% innerhalb des 6. bis 10. Jahres stattfanden zeigt, wie wichtig die Tumornachsorge der Patienten in der zweiten Dekadenhälfte nach der Erstdiagnose ist.

Es gibt nur wenige Publikationen zu Zweitereignissen mehr als 5 Jahre nach Primäroperation, was Vergleiche erschwert. Ebenfalls möchte ich darauf hinweisen, dass ich nicht von allen Langzeitüberlebenden den definitiven Tumorstatus habe, sondern, wie oben in den Zielen erwähnt, von nur 91,5%. Da ab einem bestimmten Zeitpunkt die Nachbeobachtung abgeschlossen war, ist das Bild der Zweitereignisse kritisch zu betrachten. Es kann durchaus vorkommen, dass bei Patienten, die zu einem späten Zeitpunkt im oben angegebenen Zeitraum in die Arbeit gelangten, die Nachbeobachtung nach 6 Jahren zu Ende war. Bei anderen, die sehr früh an ihrem Tumor erkrankten, war hingegen die Nachbeobachtungszeit länger als 15 Jahre. Da bei einigen Patienten die Zweitereignisse relativ spät auftraten, kann man nicht sagen ob diese Patienten, die hier tumorfrei aufgeführt wurden, nicht in 5 oder 6 Jahren noch ihr Zweitereignis bekommen hätten. Auch lebten einige Patienten länger als 5 Jahre und haben innerhalb dieser Zeit ihr Zweitereignis bekommen. Diese wurden, wie oben erwähnt, ausgeschlossen.

6.6.1. Ösophagus

Bei malignen Tumoren des Ösophagus ist Langzeitüberleben selten. Bei der Anzahl von 20 Langzeitüberlebenden ist eine definitive Aussage hinsichtlich strukturierter Nachuntersuchungen schwierig. Von 20 Langzeitüberlebenden boten 16 am Ende der Nachbeobachtung keinen Anhalt für einen Tumor, 3 Patienten hatten ein Zweitereignis, 2 Patienten mit Lokalrezidiven nach 75 und 157 Monaten und ein Patient mit einem malignen Melanom nach 119 Monaten. Auch nach einer malignen Erkrankung im Ösophagus können folglich Rezidive auftreten. Jedoch hatten die meisten Patienten diese innerhalb der ersten 5 Jahre, was zu der allgemein schlechten Prognose führt. Der Patient, der nach 157 Monaten ein lokoregionäres Rezidiv bekam, konnte erneut kurativ reseziert werden und ist, 2 Jahre nach dem Rückfall, noch am Leben. Da das Rezidiv in einem frühen Stadium diagnostiziert wurde, war hier eine kurative Therapie erneut möglich. Anders der Patient, der seinem Lokalrezidiv erlag, er konnte nur noch palliativ behandelt werden und verstarb nach 5 Monaten. Ob der Patient, dessen Tumorrückfall in einem frühen Stadium erkannt wurde, schon Beschwerden hatte und deshalb den Arzt aufsuchte, ist nicht bekannt. Doch machen sich für gewöhnlich Beschwerden wie Dysphagie und B-Symptomatik erst spät bemerkbar, was schon vor der Erstdiagnose auf einen weit fortgeschrittenen Prozess schließen lässt.

Da eine sehr große Gesamtanzahl an Patienten erforderlich wäre, um eine ausreichend große Gruppe an Langzeitüberlebenden zu bilden, müssen hier Multi-Center-Studien durchgeführt werden um eine definitive Aussagen treffen zu können, ob ein solches Nachsorgeprogramm Sinn machen würde. Immerhin konnte bei einem Patienten gezeigt werden, dass auch Rezidive in einem frühen Stadium noch gut therapiert werden können. Trotzdem komme ich zu dem Schluss, dass sich die Patienten bei Symptomen mit Anhalt auf Tumorrückfall einer Kontrolluntersuchung unterziehen sollten. Wenn Untersuchungen mit größeren Fallzahlen zeigen, dass bei Spätrezidiven erneut kurative Ansätze möglich wären, sollte man überlegen geplante Nachsorgeuntersuchungen auch nach dem 5. postoperativen Jahr anzubieten.

6.6.2. Magen

Die Anzahl der Langzeitüberleber war bei den Malignomen des Magens am größten. Erstens ist die Inzidenz von Magentumoren im Vergleich zu Tumoren der anderen Organe größer. Zweitens ist der höhere Prozentsatz an Langzeitüberlebenden damit zu erklären, dass GIST- und MALT-Tumore des Magens eine gute Langzeitprognose haben. In meiner Untersuchung dieser speziellen Tumoren lebten nach 5 Jahren mehr als die Hälfte der Patienten. Dennoch waren auch die relativen Zahlen mit 25,0% Langzeitüberlebenden am größten. Früherer Zeitpunkt der Diagnose und bessere Therapiemöglichkeiten im Vergleich zu den anderen Organen sind eine mögliche Ursache.

Von 135 Langzeitüberlebenden war der größte Teil (108 Patienten) am Ende meiner Nachbeobachtung ohne Anhalt auf eine Tumorerkrankung am Leben. 16 Patienten bekamen nach 5 Jahren tumorfreien Status ein Zweitereignis, 3 Patienten hatten Fernmetastasen, 5 ein lokoregionäres Rezidiv, 6 beides und 2 einen unabhängigen Zweittumor. Von den 16 Patienten wurden 5 Patienten wiederholt operiert und einer, aufgrund von Fernmetastasen eines GIST-Tumors, Leber transplantiert. Diese Prozedere sollte man jedoch nicht als kurativen Ansatz verstehen, da 3 Patienten aufgrund ihrer Fernmetastasen operiert wurden, damit zwar ein Versuch eines kurativen Ansatzes gegeben war, jedoch davon auszugehen ist, dass der Tumor sicherlich noch mehr Absiedlungen im Körper hatte und die Patienten schließlich diesen erlagen. Da bei 11 Patienten ein Lokalrezidiv auftrat und nur 2 nach erneuter Therapie wiederholt einen tumorfreien Status erlangten, ist die Frage zu stellen, ob es nicht Sinn machen würde, für Langzeitüberleber weiterhin Tumornachsorgeprogramme zu erstellen, um Rückfälle früher zu erkennen. Die meisten der Patienten konnten nur noch palliativ oder chemotherapeutisch behandelt werden. Zwar ist eine Patientin 35 Monate nach der Chemotherapie noch am Leben, war dies sicherlich kein kurativer Ansatz. Den 16 Patienten mit Zweitereignis stehen 108 Patienten gegenüber, die nach 5 tumorfreien Jahren auch tumorfrei geblieben sind. Im Nachhinein können zwar einige Patienten ihr Rezidiv noch erleiden, doch wird es nie zu einem so ausgeglichenen Verhältnis kommen, dass meiner Meinung nach ein strukturiertes Nachsorgeprogramm rentabel wäre. Zumal Bohner beschrieb, dass es keinen Überlebensvorteil einer Therapie, die aus einem generellen Nachsorgeprogramm besteht, gegenüber Patienten ergibt, die mit Symptomen eines Lokalrezidivs kamen (Bohner

et al. 2000). Asymptomatische Patienten, deren Rezidiv während einer geplanten Nachsorgeuntersuchung diagnostiziert wurde, hatten in dieser Arbeit keinen Benefit gegenüber diesen, die nach Symptomen einen Arzt konsultierten und deren Rezidiv auf diesem Weg diagnostiziert wurde.

Hinsichtlich unabhängiger Zweittumore bei Magenkarzinomen gibt es eine interessante Arbeit von Ikeda. Er untersuchte Rezidivverhalten und unabhängige Zweittumore bei über 1000 frühen Magenkarzinomen. Die Inzidenz eines unabhängigen Zweittumors betrug 5,0%, Lungen- und kolorektale Karzinome kamen am häufigsten vor (Ikeda et al. 2005). Genau diese beiden Zweittumore kamen auch bei meinen Patienten vor. Nun sind diese aber neben Prostatakrebs bei Männern und Brustkrebs bei Frauen die am häufigsten vorkommenden malignen Tumore in Europa (Ferlay et al. 2007), so dass eine Aussage über konkrete Zusammenhänge nicht zutreffen ist.

Ebenfalls auffällig in dieser Arbeit war das Vorkommen von extrem späten Rezidiven von teilweise 15 Jahren und mehr, was wiederum zeigt, dass Krebs eine lebenslang begleitende Erkrankung ist. Trotzdem konnten von 14 Patienten mit Spätrezidiven 4 erneut kurativ therapiert werden. Hier sollte überlegt werden, auch nach dem 5. postoperativen Jahr jährliche Nachsorgeprogramme anzubieten, zumindest bei den Patienten, die vom Allgemeinzustand her noch einmal kurativ therapiert werden könnten.

6.6.3. Leber

Zweitereignisse waren selten bei den hier untersuchten 44 Langzeitüberlebenden. 33 Patienten waren am Ende der Nachbeobachtung ohne Anhalt auf einen Tumor noch am Leben. 5 Patienten hatten nach 60 Monaten tumorfreien Überlebens ein Zweitereignis. Bei keinem dieser 5 Patienten wurde das Lokalrezidiv chirurgisch behandelt. Hier wurde nur eine Chemotherapie durchgeführt. Dass eine erneute chirurgische Therapie angestrebt werden sollte, zeigen Studien (Chen et al. 2004, Minagawa et al. 2003, Poon et al. 1999), die Überlebensvorteile einer erneuten chirurgischen Intervention gegenüber anderen Therapiemaßnahmen wie perkutane Äthanolinjektion (PEI) oder transarterielle Chemoembolisation (TACE) bei primären Lebertumoren untersuchten. Jedoch wurde in diesen Arbeiten stets ein allgemeiner Vergleich durchgeführt und nicht der Fokus wie in dieser Arbeit auf Langzeitüberleber gerichtet. Ein erneuter chirurgischer Eingriff ist nur dann möglich, wenn das Rezidiv nicht multi-

fokal auftritt und die Leberfunktion einen erneuten Eingriff zulässt. Von meinen 3 Patienten, deren Lokalrezidiv mit Chemotherapie behandelt wurde, sind noch 2 Patienten am Leben. Jedoch konnte die Behandlung den Tumor nicht vollständig entfernen und somit keine Heilung erzielt werden. Ein maligner Zweittumor kam nur einmal in Form eines malignen Melanoms vor.

Aufgrund der geringen Anzahl an Langzeitüberleber und Zweitereignissen kann ich mich hinsichtlich eines strukturierten Tumornachsorgeprogramms nicht äußern. Auch hier wäre eine multizentrische Studie mit einer geeigneten Anzahl an Langzeitüberlebenden erforderlich, um klarere Aussagen treffen zu können.

6.6.4. Gallenblase/Gallenwege

Die Langzeitprognose bei malignen Tumoren der Gallenblase ist sehr schlecht. Patienten, die länger als 5 Jahre leben, wurden meist R0-reseziert und in einem frühen Stadium diagnostiziert (Schauer et al. 2001, Shih et al. 2007). Von 11 Patienten die länger als 5 Jahre überlebten ereilten 3 Patienten ein Rezidivereignis, ein Patient einen unabhängigen Zweittumor. Da unter den Patienten mit direktem Zweitereignis alle Fernmetastasen bekamen, ist klar, dass erneute kurative Therapien meist nicht möglich waren. 2 verstarben innerhalb des ersten Jahres nach der Diagnose an ihren Metastasen. Weiterhin verlor ich den Kontakt zu einem Patienten, so dass ich über dessen Prognose keine Informationen habe. Erfreulicher Weise waren auch 7 Langzeitüberleber am Ende der Nachbeobachtungszeit noch am Leben.

Abschließend bleibt zu sagen, dass aufgrund der geringen Anzahl der Langzeitüberleber bei malignen Gallenblasentumoren eine kontrollierte Nachsorge nicht indiziert ist, da zumindest in meiner Arbeit jeder Patient ein Fernmetastasenrezidiv bekam, prognostisch sehr schlecht und im Voraus häufig nicht zu diagnostizieren. Auch hier trifft dasselbe zu wie oben bereits mehrfach erwähnt, größere Studien (Multi-Center-Studien) wären sinnvoll, um Zufallsfehler zu minimieren und konkrete Aussagen über das Auftreten von Zweitereignissen zu formulieren.

6.6.5. Pankreas

3 Patienten entwickelten mehr als 5 Jahre nach Primärtherapie sowohl lokoregionäre Rezidive als auch Fernmetastasen, 2 davon mit einem endokrinen Tumor. Der relative Anteil von Langzeitüberlebenden war bei den endokrinen Tumoren des Pankreas deutlich höher als bei den wesentlich häufigeren duktaalen Karzinomen. 18 Patienten waren bei Abschluss der Nachbeobachtung ohne Anhalt auf eine Tumorerkrankung am Leben.

Dass es falsch ist, sich bei der Tumornachsorge nur auf typische Lokalisationen, wie lokalem Rezidiv, Fernmetastasen in der Leber und im Peritoneum zu beziehen, zeigt eine amerikanische Studie (Katz et al. 2009). In dieser Arbeit konnten 88 von 329 chirurgisch therapierten Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas länger als 5 Jahre überleben. Dies zeigt zum einen, dass eine chirurgische Therapie nach wie vor die beste Behandlung darstellt und die Prognose der Patienten positiv beeinflusst. Auf der anderen Seite hatten von diesen Langzeitüberlebenden 21 ein Zweitereignis, 7 Patienten nach dem 5. Jahr der Tumordiagnose. Jedoch waren die Zweitereignisse dieser 7 Patienten nicht lokal, oder wie bei mir in der Leber zu finden, sondern 6 von 7 hatten Fernmetastasen in der Lunge. Weiterhin hatten in dieser Arbeit von 21 Zweitereignissen bei Langzeitüberlebenden nur 3 Lebermetastasen und 2 lokoregionäre Rezidive. Die 208 Patienten, die keine 5 Jahre überlebten, hatten ihren Tumorrückfall in den typischen Lokalisationen wie Leber, regionäre Lymphknoten, lokales Rezidiv und Peritoneum.

7. Schlussfolgerungen

Maligne Tumore des oberen Gastrointestinaltraktes haben trotz aller Fortschritte hinsichtlich Detektion und Therapie nach wie vor eine schlechte Prognose. Dies hat auch meine Arbeit gezeigt. Vor allem bei Patienten mit Ösophagus-, Gallen- und Pankreasneoplasie sind die Chancen mit unter 10,0%, die nächsten 60 Monate zu überleben, ungünstig.

Prognosefaktoren hinsichtlich eines verlängerten Überlebens stellt in allen Organen in erster Linie die Therapie dar. Die Arbeit zeigte, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten, die länger als 5 Jahre überlebten mit einer R0-Resektion therapiert wurde, d.h. es konnte im Resektionsrand kein Tumorgewebe nachgewiesen werden. Jedoch wurde meine These widerlegt, da es durchaus Patienten gab, die keiner R0-Therapie mehr zugänglich waren und trotzdem länger als 5 Jahre lebten, auch wenn dies Ausnahmefälle blieben.

Ebenfalls bei Malignomen aller Organe war die M-Kategorie bei Erstdiagnose Prognosefaktor für das Gesamtüberleben. Patienten, die bei Erstdiagnose bereits Fernmetastasen hatten, überlebten bis auf Einzelfälle nicht 5 Jahre. Bei den meisten Organen war es oft nur ein Patient der es schaffte, in einem M1-Stadium so lange zu überleben. Ob hier tatsächlich Fernmetastasen vorlagen, oder ob es solche waren, die eventuell noch unter einem kurativen Aspekt therapiert wurden, wurde nicht untersucht.

Neben Anhalt auf Fernmetastasen sind häufig noch der T- und N-Status prognostische Faktoren, diese wurden jedoch in meiner Arbeit nicht untersucht.

In puncto Histologie sieht man, dass es nur bei den Malignomen des Magens und des Pankreas zu Unterschieden kam. Bei den Magentumoren waren es vor allem die MALT- und GIST-Tumore, bei den Pankreasneoplasien die endokrinen Tumore, die mit einer deutlich verbesserten Prognose einhergehen.

Prognosevorteile hinsichtlich des Alters konnte ich nur bei Magen-, Leber- und Gallentumoren erkennen. Da jedoch bei allen Tumoren, außer den Magenmalignomen, wenig Patienten 5 Jahre überlebt haben, war es z.B. bei den Tumoren im Ösophagus

und Pankreas nicht möglich, eine statistische Signifikanz zu erreichen. Obwohl sich auch hier ein Trend einer verbesserten Prognose für jüngere Patienten abzeichnete.

Geschlechtsspezifische Unterschiede gab es nur bei den Lebertumoren, in allen anderen Organen war dieses Merkmal nicht statistisch signifikant.

Da das Langzeitüberleben bei den hier untersuchten Tumoren nicht gut ausfiel, verwundert es nicht, dass nur wenig Rezidivereignisse und Zweittumore nach 5 Jahren tumorfreien Überlebens auftraten. Um hier zu einem eindeutigeren Ereignis zu kommen, wäre es wünschenswert gewesen, mehr als nur 31 Patienten auszuwerten, zumal diese auf die 5 untersuchten Organe verteilt waren und somit gesondert zu betrachten sind. Hier wären, wie oben bereits mehrfach erwähnt, Multi-Center-Studien nötig. Auch könnte man Langzeitüberleber in 2 Gruppen aufteilen. Eine Gruppe wird nach den ersten 5 Jahren weiterhin regelmäßig nachkontrolliert, die andere wird nur dann kontrolliert, wenn Patienten mit Symptomen eines Rezidives, oder einer anderen malignen Erkrankung kommen. Festgestellt wurde auch, dass es noch sehr spät zu Rezidivereignissen kommen kann, die meisten jedoch zwischen dem 6. und dem 10. Jahr nach der Erstdiagnose auftraten. Häufig waren bei Rezidiven schon disseminierte Tumorabsiedlungen im Körper vorhanden, so dass eine erneute kurative Therapie nicht mehr durchführbar war. Ob die Erkrankung der Patienten durch festgelegte Nachuntersuchungen in einem Stadium erkannt wurden wäre, in der sich eine erneut kurative Intervention anbieten würde, bleibt fraglich. Kostenfaktor und psychische Belastung für den Patienten müssen bei strukturierten Nachsorgeprogrammen bedacht werden. Immerhin konnten von 26 Patienten mit einem Spätrezidiv 9 erneut kurativ therapiert werden. Anders ausgedrückt wäre bei jedem 3 Patienten mit Spätrezidiv die Chance gegeben das Tumorleiden erneut zu besiegen. Auch wenn die Fallzahlen klein sind, bin ich mit den oben genannten Ergebnissen der Meinung, dass jährliche Nachsorgeprogramme bei Langzeitüberlebenden indiziert sind.

8. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Bilimoria KY, Talamonti MS, Tomlinson JS, Stewart AK, Winchester DP, Ko CY, Bentrem DJ. 2008. Prognostic score predicting survival after resection of pancreatic neuroendocrine tumors: analysis of 3851 patients. *Ann Surg*, 247 (3):490-500.
- Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF, Jr. 1991. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA*, 265 (10):1287-1289.
- Bohner H, Zimmer T, Hopfenmuller W, Berger G, Buhr HJ. 2000. Detection and prognosis of recurrent gastric cancer--is routine follow-up after gastrectomy worthwhile? *Hepatogastroenterology*, 47 (35):1489-1494.
- Bonavina L, Incarbone R, Saino G, Clesi P, Peracchia A. 2003. Clinical outcome and survival after esophagectomy for carcinoma in elderly patients. *Dis Esophagus*, 16 (2):90-93.
- Bundesamt S. 2009. Statistische Jahrbuch 2009 für die Bundesrepublik Deutschland Wiesbaden: Statistisches Bundesamt.
- Chen WT, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, King KL, Loong CC, Wu CW. 2004. Recurrent hepatocellular carcinoma after hepatic resection: prognostic factors and long-term outcome. *Eur J Surg Oncol*, 30 (4):414-420.
- Cleary SP, Gryfe R, Guindi M, Greig P, Smith L, Mackenzie R, Strasberg S, Hanna S, Taylor B, Langer B, Gallinger S. 2004. Prognostic factors in resected pancreatic adenocarcinoma: analysis of actual 5-year survivors. *J Am Coll Surg*, 198 (5):722-731.
- Coburn NG, Cleary SP, Tan JC, Law CH. 2008. Surgery for gallbladder cancer: a population-based analysis. *J Am Coll Surg*, 207 (3):371-382.
- Cress RD, Yin D, Clarke L, Bold R, Holly EA. 2006. Survival among patients with adenocarcinoma of the pancreas: a population-based study (United States). *Cancer Causes Control*, 17 (4):403-409.
- Daly JM, Fry WA, Little AG, Winchester DP, McKee RF, Stewart AK, Fremgen AM. 2000. Esophageal cancer: results of an American College of Surgeons Patient Care Evaluation Study. *J Am Coll Surg*, 190 (5):562-572; discussion 572-563.
- DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. 2000. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg*, 231 (1):51-58.

- Fendrich V, Langer P, Celik I, Bartsch DK, Zielke A, Ramaswamy A, Rothmund M. 2006. An aggressive surgical approach leads to long-term survival in patients with pancreatic endocrine tumors. *Ann Surg*, 244 (6):845-851; discussion 852-843.
- Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. 2007. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol*, 18 (3):581-592.
- Fesinmeyer MD, Austin MA, Li CI, De Roos AJ, Bowen DJ. 2005. Differences in survival by histologic type of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 14 (7):1766-1773.
- Greene FL, Sobin LH. 2002. The TNM system: our language for cancer care. *J Surg Oncol*, 80 (3):119-120.
- Han SS, Jang JY, Kim SW, Kim WH, Lee KU, Park YH. 2006. Analysis of long-term survivors after surgical resection for pancreatic cancer. *Pancreas*, 32 (3):271-275.
- Hanazaki K, Kajikawa S, Shimozawa N, Mihara M, Shimada K, Hiraguri M, Koide N, Adachi W, Amano J. 2000. Survival and recurrence after hepatic resection of 386 consecutive patients with hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg*, 191 (4):381-388.
- Ikai I, Arai S, Okazaki M, Okita K, Omata M, Kojiro M, Takayasu K, Nakanuma Y, Makuuchi M, Matsuyama Y, Monden M, Kudo M. 2007. Report of the 17th Nationwide Follow-up Survey of Primary Liver Cancer in Japan. *Hepatol Res*, 37 (9):676-691.
- Ikeda Y, Saku M, Kishihara F, Maehara Y. 2005. Effective follow-up for recurrence or a second primary cancer in patients with early gastric cancer. *Br J Surg*, 92 (2):235-239.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. 2007. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*, 57 (1):43-66.
- Katz MH, Wang H, Fleming JB, Sun CC, Hwang RF, Wolff RA, Varadhachary G, Abbruzzese JL, Crane CH, Krishnan S, Vauthey JN, Abdalla EK, Lee JE, Pisters PW, Evans DB. 2009. Long-term survival after multidisciplinary management of resected pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*, 16 (4):836-847.
- Kawano Y, Sasaki A, Kai S, Endo Y, Iwaki K, Uchida H, Shibata K, Ohta M, Kitano S. 2009. Prognosis of patients with intrahepatic recurrence after hepatic resec-

- tion for hepatocellular carcinoma: a retrospective study. *Eur J Surg Oncol*, 35 (2):174-179.
- Kayahara M, Nagakawa T. 2007. Recent trends of gallbladder cancer in Japan: an analysis of 4,770 patients. *Cancer*, 110 (3):572-580.
- Kelley JR, Duggan JM. 2003. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol*, 56 (1):1-9.
- Lee PC, Port JL, Paul S, Stiles BM, Altorki NK. 2009. Predictors of long-term survival after resection of esophageal carcinoma with nonregional nodal metastases. *Ann Thorac Surg*, 88 (1):186-192; discussion 192-183.
- Lee WS, Lee KW, Heo JS, Kim SJ, Choi SH, Kim YI, Joh JW. 2006. Comparison of combined hepatocellular and cholangiocarcinoma with hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surg Today*, 36 (10):892-897.
- Liang JW, Dong SX, Zhou ZX, Tian YT, Zhao DB, Wang CF, Zhao P. 2008. Surgical management for carcinoma of the gallbladder: a single-institution experience in 25 years. *Chin Med J (Engl)*, 121 (19):1900-1905.
- Lieberman MD, Shriver CD, Bleckner S, Burt M. 1995. Carcinoma of the esophagus. Prognostic significance of histologic type. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 109 (1):130-138; discussion 139.
- Liu JF, Wang QZ, Ping YM, Zhang YD. 2008. Complications after esophagectomy for cancer: 53-year experience with 20,796 patients. *World J Surg*, 32 (3):395-400.
- Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, Kokudo N. 2003. Selection criteria for repeat hepatectomy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*, 238 (5):703-710.
- Morita M, Yoshida R, Ikeda K, Egashira A, Oki E, Sadanaga N, Kakeji Y, Yamanaka T, Maehara Y. 2008. Advances in esophageal cancer surgery in Japan: an analysis of 1000 consecutive patients treated at a single institute. *Surgery*, 143 (4):499-508.
- Omundsen M, Babor R, Johnston P. 2007. Outcomes after oesophagogastrectomy for carcinoma of the oesophagus. *ANZ J Surg*, 77 (1-2):37-39.
- Park KW, Park JW, Cho SH, Kim YI, Kim SH, Park HS, Lee WJ, Park SJ, Kim DY, Hong EK, Kim CM. 2006. [Survival analysis for patients with hepatocellular carcinoma according to stage, liver function and treatment modalities]. *Korean J Hepatol*, 12 (1):41-54.

- Parrilla Paricio P, Garcia Marcilla JA, Ortiz Escandell MA, Martinez de Haro L, Castellanos Escrig G. 1994. [Results of surgical treatment of esophageal cancer (209 cases)]. *Rev Esp Enferm Dig*, 85 (3):161-167.
- Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. 1999. Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: long-term results of treatment and prognostic factors. *Ann Surg*, 229 (2):216-222.
- Richter KK, Schmid C, Thompson-Fawcett M, Settmacher U, Altendorf-Hofmann A. 2008. Long-term follow-up in 54 surgically treated patients with gastrointestinal stromal tumours. *Langenbecks Arch Surg*, 393 (6):949-955.
- Schafmayer C, Jurgens G, Jurgens I, Klomp HJ, Fandrich F, Kahlke V. 2007. [Long-term survival of curatively operated gastric cancer: influence of the gender and splenectomy]. *Zentralbl Chir*, 132 (6):515-522.
- Schauer RJ, Meyer G, Baretton G, Schildberg FW, Rau HG. 2001. Prognostic factors and long-term results after surgery for gallbladder carcinoma: a retrospective study of 127 patients. *Langenbecks Arch Surg*, 386 (2):110-117.
- Schnelldorfer T, Ware AL, Sarr MG, Smyrk TC, Zhang L, Qin R, Gullerud RE, Donohue JH, Nagorney DM, Farnell MB. 2008. Long-term survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: is cure possible? *Ann Surg*, 247 (3):456-462.
- Shih SP, Schulick RD, Cameron JL, Lillemoe KD, Pitt HA, Choti MA, Campbell KA, Yeo CJ, Talamini MA. 2007. Gallbladder cancer: the role of laparoscopy and radical resection. *Ann Surg*, 245 (6):893-901.
- Shimozawa N, Hanazaki K. 2004. Longterm prognosis after hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg*, 198 (3):356-365.
- Siewert JR, Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, Bartels H, Fink U. 2001. Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world. *Ann Surg*, 234 (3):360-367; discussion 368-369.
- Sivins A, Pedrazzani C, Roviello F, Ancans G, Timofejevs M, Pcholkins A, Krumins V, Boka V, Stengrevics A, Leja M. 2009. Surgical treatment of gastric cancer in Latvia: results of centralized experience. *Eur J Surg Oncol*, 35 (5):481-485.
- Stolte M, Bayerdorffer E, Morgner A, Alpen B, Wundisch T, Thiede C, Neubauer A. 2002. Helicobacter and gastric MALT lymphoma. *Gut*, 50 Suppl 3:III19-24.

- Vaughan TL, Davis S, Kristal A, Thomas DB. 1995. Obesity, alcohol, and tobacco as risk factors for cancers of the esophagus and gastric cardia: adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 4 (2):85-92.
- Wayne JD, Lauwers GY, Ikai I, Doherty DA, Belghiti J, Yamaoka Y, Regimbeau JM, Nagorney DM, Do KA, Ellis LM, Curley SA, Pollock RE, Vauthey JN. 2002. Preoperative predictors of survival after resection of small hepatocellular carcinomas. *Ann Surg*, 235 (5):722-730; discussion 730-721.
- Yoon SS, Coit DG, Portlock CS, Karpeh MS. 2004. The diminishing role of surgery in the treatment of gastric lymphoma. *Ann Surg*, 240 (1):28-37.
- Yuasa N, Nimura Y. 2005. Survival after surgical treatment of early gastric cancer, surgical techniques, and long-term survival. *Langenbecks Arch Surg*, 390 (4):286-293.
- Zhou XD, Tang ZY, Fan J, Zhou J, Wu ZQ, Qin LX, Ma ZC, Sun HC, Qiu SJ, Yu Y, Ren N, Ye QH, Wang L, Ye SL. 2009. Intrahepatic cholangiocarcinoma: report of 272 patients compared with 5,829 patients with hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*, 135 (8):1073-1080.

9. Anhang

9.1. Brief an den Hausarzt



seit 1558

Arztpraxis

«HA_Titel» «HAVORNAME»
«HANAME»

«HASTR»

Klinik für Chirurgie Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Utz Settmacher
Erlanger Allee 101 • D-07740 Jena

E-Mail: AVG@med.uni-jena.de
Telefon: 0 36 41 - 9 32 26 01
Telefax: 0 36 41 - 9 32 26 02

| Fallnummer | Station | Unser Zeichen | Durchwahl | Datum |
|------------|---------|---------------|-----------|------------|
| «RegNu» | | AAH | 9 33 11 4 | 13.03.2008 |

Nachsorge von Frau «VORNAME» «Name», geb. am «GEBDAT»

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

der oben genannte Patient wurde an der Klinik für Allgemeine und Viszerale Chirurgie wegen operiert. Da wir am weiteren Verlauf der Erkrankung und Wirksamkeit unserer Behandlung interessiert sind, seit längerer Zeit aber keine Information mehr darüber haben, erlauben wir uns die Nachfrage, ob sich der Patient weiter in Ihrer Betreuung befindet und wie sein Gesundheitszustand ist. Insbesondere interessiert uns, ob ein Rezidiv, Metastasen oder ein weiterer maligner Tumor aufgetreten sind.

Für eine Nachricht darüber und evtl. Kopien wichtiger externer Befunde wären wir Ihnen dankbar. Selbstverständlich erhalten Sie an uns übersandte Originalbefunde postwendend zurück.

Vielen Dank für Ihre Mühe.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. U. Settmacher

Anlagen

1 Formblatt mit der Bitte, dies ausgefüllt zurückzusenden
1 frankierter Rückumschlag

Station 110

Tel. 0 36 41 - 9 32 61 10
Fax. 0 36 41 - 9 32 61 12

Station 130

Tel. 0 36 41 - 9 32 61 30
Fax. 0 36 41 - 9 32 61 37

Station 220

Tel. 0 36 41 - 9 32 62 20
Fax. 0 36 41 - 9 32 62 22

Sprechstunden

Privatsprechstunde

Prof. Settmacher
Mittwoch 8.00 – 11.00 Uhr
(nach Vereinbarung:
Tel. 0 36 41 - 9 32 26 01)

Allgemeinchirurgie

Mo – Fr 8.00 – 15.00 Uhr
Tel. 0 36 41 - 9 32 26 47

Transplantation

Dienstag 8.00 – 15.00 Uhr
Tel. 0 36 41 - 9 32 26 58 /59
Fax. 0 36 41 - 9 32 26 92

Leber und Pankreas

Donnerstag 8.00 – 15.00 Uhr
Tel. 0 36 41 - 9 32 26 58 /59

Magen und Darm

Freitag 8.00 – 15.00 Uhr
Tel. 0 36 41 - 9 32 26 47

Endokrine Chirurgie

Montag 8.00 – 15.00 Uhr
Tel. 0 36 41 - 9 32 26 45

Gefäßchirurgie

Mo, Die, Do 08.00 – 15.00 Uhr
Tel. 0 36 41 - 9 32 26 45
Fax. 0 36 41 - 9 32 26 49

Sonographie

Mo – Fr 8.00 – 15.00 Uhr
Tel. 0 36 41 - 9 32 26 40
Fax. 0 36 41 - 9 32 26 42

Interdisziplinäre Endoskopie

Mo – Fr 8.00 – 15.00 Uhr
Tel. 0 36 41 - 9 32 23 33

betrifft:

Patient: «NAME» «VORNAME»

geboren am: «GEBDAT»

wh. in, «PLZ» «ORT»

«STR»

Reg.-Nr.: «RegNu» / «RegNr2» / «ExtQS»

Rückantwort

Klinikum der FSU Jena
Klinik für
Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie
Prof. Dr. med. U. Settmacher

07740 Jena

1. Ist der o. g. Patient noch bei Ihnen in Behandlung?

☐ Ja, zuletzt am ☐ Nein, er wird jetzt behandelt von:

.....

.....
.

2. Bekommt (bekam) der o. g. Patient eine adjuvante Radio- oder Chemotherapie?

.....

3. Hat der o. g. Patient derzeit Zeichen seines früheren kolorektalen Karzinoms?

☐ Nein ☐ Ja, folgende Tumormanifestation:

.....

.....

seit:

Therapie:

Letzter Tumormarker:.....

4. Hat der o. g. Patient eine andere schwere Erkrankung bzw. einen anderen Tumor?

☐ Nein ☐ Ja,

.....

5. Wann wird sich der o. g. Patient wieder bei Ihnen vorstellen?

☐ am: ☐ Derzeit nicht vorgesehen.

Ort, Datum

Arztstempel/Unterschrift

9.2. Curriculum vitae

Denis Wiesemann

Waidmühlenweg 25

99089 Erfurt

Telefon: 0176/20617609

30.04.1984

geboren in Hildburghausen

09/1990-07/1994

Ringbergschule-Staatliche Grundschule Suhl

08/1994-07/1996

Prof. Carl-Fiedler-Gymnasium Suhl

08/1996-06/2003

Sportgymnasium Oberhof; Abitur

07/2003-06/2004

Sportfördergruppe Oberhof

Seit 07/2004

Offiziersanwärter der Bundeswehr

10/2004-09/2006

Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena; vorklinischer Abschnitt; Physikum

Seit 10/2006

Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena; klinischer Abschnitt

08/2009-12/2009

Praktisches Jahr am Helios Klinikum Erfurt, Klinik für Orthopädie

12/2009-03/2010

Praktisches Jahr am Helios Klinikum Erfurt, Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie

03/2010-07/2010

Praktisches Jahr am Helios Klinikum Erfurt, Klinik für Pneumologie

Erfurt, 31.08.2010

Denis Wiesemann

9.3. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen, die mich bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit unterstützten meinen herzlichen Dank aussprechen. Dieser Dank geht vor allem an Frau PD. Dr. Altendorf-Hofmann, für die fachkundige Betreuung, Frau Lind, der Sekretärin des Tumorzentrums in Jena und Frau Burger.

Einen weiteren Dank geht an Frau Elke Leschke, die sich die Zeit nahm meine Arbeit Korrektur zu lesen.

Zuletzt danke ich meiner Familie und meiner Partnerin, die mich moralisch unterstützten und so zusätzlich motivierten diese Arbeit zu beenden.

9.4. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist, ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Fr. PD. Annelore Altendorf-Hofmann,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistung von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Erfurt, 31.08.2010

Denis Wieseemann